ESCULAP

CĂTĂLINA LIONTE

HIPOGLICEMIILE ÎN PRACTICA MEDICALĂ ȘI TOXICOLOGICĂ

101

JUNIMEA

Colecția Esculap

Cătălina Lionte

HIPOGLICEMIILE ÎN PRACTICA MEDICALĂ ŞI TOXICOLOGICĂ

Domnului Profesor Dr. Eusebie Zbranca,
cu respect și adâncă
considerație,
Șef lucrări dr. Cătălina
Lionte

Scanned with OKEN Scanner

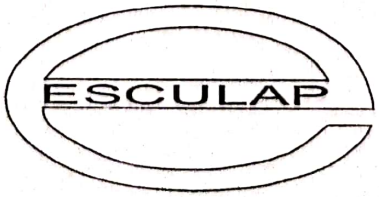
Cătălina Lionte – doctor în medicină, medic primar de medicină internă, asistent universitar la Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgenţe, Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi.

© Cătălina Lionte
Editura Junimea

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
LIONTE, CĂTĂLINA
Hipoglicemiile în practica medicală şi toxicologică /
Cătălina Lionte - Iaşi : Junimea, 2004

ISBN 973-37-0939-5

616.379



ESCULAP - 101 **JUNIMEA**

ISBN 973-37-0939-5

Scanned with OKEN Scanner

CĂTĂLINA LIONTE

HIPOGLICEMIILE ÎN PRACTICA MEDICALĂ ŞI TOXICOLOGICĂ

Prefaţă: Prof. Dr. Jan Hurjui

EDITURA JUNIMEA
IAŞI 2004

Scanned with OKEN Scanner

Cuprins

Pag.

Prefaţă.....11

Cuvânt înainte.....13

Partea I.

I. **Hipoglicemia – definire şi clasificare. Importanţa problemei**.....15

I.1. Definire.....16

I.2. Clasificarea hipoglicemiilor.....17

I.3. Importanţa problemei.....20

Bibliografie.....23

II. **Fiziopatologia hipoglicemiilor. Particularităţi în intoxicaţiile acute cu afectare hepatică**.....25

II.1. Mecanismele de inducere ale hipoglicemiei.....25

II.2. Consecinţele hipoglicemiei asupra organismului.....29

II.3. Cauzele neuroglicopeniei.....32

II.3.1. Efectele hipoglicemiei acute asupra funcţiei şi activării cerebrale.....34

II.4. Rolul ficatului în metabolismul glucidic.....35

II.4.1. Catabolismul glucidelor.....37

II.5. Reglarea glicemiei.....40

II.5.1. Autoreglarea fizico-chimică.....40

II.5.2. Reglarea hormonală.....41

II.5.3. Controlul nervos.....45

II.6.Cronobiologia metabolismului glucidic.....45

II.7. Mecanismele afectării hepatice în intoxicaţiile acute exogene.....46

II.7.1. Metabolismul toxicelor.....47

II.7.2. Bioactivarea toxicelor şi consecinţele sale.....47

II.7.3. Stresul oxidativ în leziunile hepatice toxice.....48

II.7.4. Ceasul electronic radicalar în bolile hepatice.....49

II.8. Sistemul P450 hepatic.....49

II.9. Patogenia hepatitelor acute toxice.....51

II.9.1. Factorii de risc pentru agresiunea hepatică toxică.....51

II.9.2. Tipuri de acţiuni hepatotoxice.....53

II.9.3. Hepatopatii toxice acute.....57

II.10. Mecanisme implicate în hepatotoxicitatea diverselor substanţe toxice.....63

II.10.1. Patogenia hipoglicemiei din insuficienţa hepatică fulminantă toxică.....68

II.10.2. Acţiunea toxică directă asupra metabolismului glucidic.....68

Bibliografie.....69

III. **Diagnosticul hipoglicemiilor**.....75

III. 1. Diagnosticul clinic al hipoglicemiei.....76

III.1.1. Semnele de activare simpato-adrenergică.....80

III.1.2. Semnele de neuroglicopenie.....81

III.2. Elemente de diagnostic în hipoglicemiile toxic-induse.....82

III.3. Metode de explorare a hipoglicemiei din intoxicaţiile acute exogene.....83

III.3.1. Criterii de diagnostic ale tulburărilor de glicoreglare (hipoglicemiei).....85

III.3.2. Clasificarea tulburărilor de glicoreglare.....91

III.3.3. Electrocardiograma în hipoglicemiile din intoxicaţiile acute exogene.....92

III.4. Diagnosticul diferenţial al hipoglicemiilor.....93

Bibliografie.....94

Scanned with OKEN Scanner

Partea a II – a. Hipoglicemii în intoxicațiile acute medicamentoase

IV. **Hipoglicemia în intoxicația cu agenți hipoglicemianți 99**
IV.1. Sulfonilureicele.....99
IV.1.1. Frecvența hipoglicemiilor prin sulfonilureice.....99
IV.1.2. Rapel fiziopatologic.....101
IV.1.2.1. Mecanismul de acțiune al sulfonilureicelor.....101
IV.1.2.2. Mecanismul hipoglicemiilor induse de sulfonilureice.....103
IV.1.2.3. Efectul asocierii sulfonilureicelor cu alte droguri.....104
IV.1.3. Diagnosticul intoxicației acute cu sulfamide hipoglicemiante.....106
IV.1.3.1. Diagnostic clinic.....107
IV.1.3.2. Diagnostic paraclinic.....108
IV.1.3.3. Diagnostic diferențial.....109
IV.1.4. Complicații. Evoluție, prognostic.....109
IV.1.5. Tratamentul intoxicației cu sulfonilureice.....109
IV. 2. Biguanidele.....111
IV.2.1. Date despre toxic.....111
IV.2.2. Rapel fiziopatologic.....111
IV.2.3. Intoxicația acută cu biguanide.....113
IV.2.4. Tratamentul intoxicației acute cu biguanide.....113
IV.3. Hipoglicemia indusă de meglitinide.....113
IV.4. Hipoglicemia indusă de glitazone sau tiazolidindione.....114
IV.5. Hipoglicemia indusă de inhibitorii glucozidazei intestinale.....115
IV.6. Hipoglicemiile insulinice.....116
IV.6.1. Frecvența hipoglicemiilor insulinice.....118
IV.6.2. Caracteristicile preparatelor insulinice.....119
IV.6.3. Rapel fiziopatologic.....120
IV.6.3.1. Cauzele hipoglicemiilor insulinice.....120
IV.6.3.2. Farmacocinetica și farmacodinamica insulinelor.....120
IV.6.3.3. Hipoglicemia insulinică și beta-blocantele.....123
IV.6.4. Manifestările clinice ale hipoglicemiilor insulinice.....124
IV.6.5. Evaluarea diagnostică a hipoglicemiilor insulinice.....127
IV.6.5.1. Diagnosticul diferențial al hipoglicemiei insulinice.....128
IV.6.5.2. Complicațiile hipoglicemiilor insulinice.....129
IV.6.6. Tratamentul hipoglicemiilor insulinice.....131
Bibliografie.....132

V. **Hipoglicemia în intoxicația acută cu salicilați.....137**
V.1. Frecvența hipoglicemiilor salicilice în practică.....137
V.2.Rapel fiziopatologic.....138
V.2.1. Metabolism, efecte toxodinamice ale salicilaților.....138
V.2.2.Toxicitatea asupra metabolismelor.....140
V.2.3. Alte efecte toxice.....141
V.2.4. Mecanismul hipoglicemiei în intoxicația cu salicilați.....141
V.3. Diagnosticul pozitiv în intoxicația salicilică.....142
V.4. Tratamentul intoxicației salicilice.....145
V.5. Cercetări proprii - Studiul hipoglicemiei în intoxicația acută cu salicilați.....147
V.5.1.Concluziile studiului.....148
V.6. Sindromul Reye produs de salicilați.....149
V.6.1.Rapel etiopatogenic.....149
V.6.2. Aspecte morfopatologice.....150
V.6.3.Diagnosticul și tratamentul sindromului Reye.....150
Bibliografie.....151

Scanned with OKEN Scanner

VI. **Hipoglicemia în intoxicaţia cu beta-blocante.....155**
VI.1. Frecvenţa intoxicaţiei cu beta-blocante în practică.....155
VI.2. Rapel fiziopatologic.....156
VI.2.1.Date despre toxic.....156
VI.2.2. Metabolism, mecanisme toxodinamice ale beta-blocantelor.....157
VI.2.3. Mecanismul hipoglicemiei produsă de beta-blocante.....158
VI.3. Diagnostic clinic în intoxicaţia cu beta-blocante.....159
VI.4. Diagnosticul diferenţial al intoxicaţiei cu beta-blocante.....161
VI.5.Tratamentul intoxicaţiei cu beta-blocante.....161
VI.6. Cercetări proprii - Studiul hipoglicemiei în intoxicaţia acută cu beta-blocante neselective la pacienţi nediabetici.....162
VI.6.1. Concluziile studiului.....164
Bibliografie.....165

VII. **Hipoglicemia în intoxicaţia cu acetaminofen (paracetamol).....167**
VII.1. Frecvenţa intoxicaţiei cu acetaminofen în practică.....167
VII.2. Rapel fiziopatologic.....167
VII.2.1. Farmacocinetică şi metabolism.....168
VII.2.2. Toxicitatea hepatică.....168
VII.2.3. Interacţiunea alcool-paracetamol la nivel hepatic.....171
VII.2.4. Mecanismul hipoglicemiei în intoxicaţia cu acetaminofen.....172
VII.3. Diagnostic clinic în intoxicaţia cu acetaminofen.....173
VII.4. Diagnostic paraclinic în intoxicaţia cu acetaminofen.....175
VII.5. Diagnosticul diferenţial al intoxicaţiei cu acetaminofen.....176
VII.6. Complicaţii Evoluţie, prognostic.....177
VII.7. Tratamentul intoxicaţiei cu acetaminofen.....177
VII.8. Cercetări proprii - Studiu experimental asupra intoxicaţiei acute cu Panadol® (acetaminofen, paracetamol). Perspective terapeutice.....179
VII.8.1. Toxicitatea acetaminofenului în studiile experimentale.....180
VII.8.1.1.Toxicitatea acută.....180
VII.8.1.2.Efectele metabolice.....181
VII.8.1.3. Toxicitatea hepatică.....182
VII.8.1.4. Aspectele de microscopie optică.....182
VII.8.1.5. Anomalii biochimice.....183
VII.8.1.6. Factorii ce influenţează toxicitatea hepatică în experimentele pe animale.....184
VII.8.2. Terapia specifică antidot cu metionină în intoxicaţia cu acetaminofen.....186
VII.8.3. Sinteza unor noi derivaţi de metionină în vederea tratamentului curativ al afectării hepatice induse de acetaminofen.....188
VII.8.3.1. Noi derivaţi de metionină, potenţial biologic activi.....189
VII.8.3.2. Determinarea toxicităţii pentru stabilirea DL_{50}.....190
VII.8.4. Studiul hipoglicemiei în intoxicaţia acută cu Panadol® (acetaminofen, paracetamol) şi al efectului terapeutic al derivaţilor de metionină.....191
VII.8.4.1. Concluziile studiului.....200
Bibliografie.....203

VIII. **Hipoglicemia în alte intoxicaţii acute medicamentoase.....211**
VIII.1. Hipoglicemia în intoxicaţia cu preparate de fier.....211
VIII.1.1. Date despre toxic.....211
VIII.1.2. Rapel fiziopatologic.....211
VIII.1.3. Diagnostic clinic al intoxicaţiei cu preparate de fier.....212
VIII.1.4. Diagnostic paraclinic al intoxicaţiei cu preparate de fier.....213

Scanned with OKEN Scanner

VIII.1.5. Diagnostic diferenţial al intoxicaţiei cu preparate de fier....213
VIII.1.6. Tratamentul intoxicaţiei cu preparate de fier....214
VIII.2. Hipoglicemia indusă de medicaţia antiaritmică....214
VIII.3. Hipoglicemia indusă de Pentamidină....215
VIII.4. Hipoglicemia indusă de acidul valproic....216
VIII.5. Hipoglicemia indusă de consumul drogurilor....217
VIII.6. Alte medicamente care induc hipoglicemie....220
Bibliografie....221

Partea a III – a. Hipoglicemii în intoxicaţiile acute nemedicamentoase

IX. Hipoglicemiile alcoolice....225
IX.1. Metabolismul alcoolului etilic....225
IX.1.1. Absorbţia....225
IX.1.2. Etanolul endogen şi semnificaţia lui metabolică....226
IX.1.3. Metabolismul hepatic al etanolului....227
IX.1.3.1. Metabolizarea alcoolului etilic pe calea alcool-dehidrogenazei....227
IX.1.3.2. Metabolizarea alcoolului etilic prin sistemul MEOS....231
IX.1.3.3. Metabolizarea alcoolului etilic pe calea catalazei....234
IX.2. Acţiunea hepatică toxică a etanolului şi a metaboliţilor săi....235
IX.2.1. Consecinţele consumului de alcool etilic la nivel hepatic....236
IX.2.2. Mecanismul leziunilor hepatice. Relaţiile între etanol şi metaboliţii săi....237
IX.2.2.1. Rolul acetaldehidei în toxicitatea hepatică a etanolului....237
IX.2.2.2. Schimbări în potenţialul redox intracelular....239
IX.2.2.3. Retenţia de proteine şi apă în hepatocite....240
IX.2.2.4. Statusul hipermetabolic....240
IX.2.2.5. Stresul oxidativ hepatic în patogeneza hepatopatiilor etanolice....241
IX.2.2.6. Efectele etanolului asupra membranelor celulare....242
IX.2.2.7. Modificări imunologice hepatice....242
IX.2.2.8. Fibroza....243
IX.2.2.9. Rolul citokinelor în patogenia bolii hepatice alcoolice....243
IX.3. Influenţa etanolului asupra metabolismelor....243
IX.3.1. Influenţa asupra metabolismului hidraţilor de carbon....243
IX.3.2. Influenţa asupra metabolismului lipidic....247
IX.4. Hipoglicemia în intoxicaţia acută şi cronică cu alcool etilic....249
IX.4.1.Mecanismul hipoglicemiei alcoolice....249
IX.4.2. Diagnosticul, complicaţiile şi tratamentul intoxicaţiei acute cu etanol....252
IX.4.3. Intoxicaţiile acute cu etanol la populaţia pediatrică....256
IX.4.4. Principalele categorii de hipoglicemii alcoolice....257
IX.4.4.1. Hipoglicemia alcoolică à jeun....257
IX.4.4.2. Hipoglicemia reactivă esenţială....258
IX.4.4.3. Hipoglicemia mascată (sindromul „beţiei uscate") a alcoolicului....259
IX.4.4.4. Hipoglicemia reactivă indusă de alcoolul etilic....261
IX.4.4.5. Hipoglicemia din cetoacidoza alcoolică....261
IX.4.4.6. Hipoglicemia medicamentoasă potenţată de către alcoolul etilic....264
IX.4.4.7. Hipoglicemia indusă de alcoolul metilic (metanol)....264
IX.5.Cercetări proprii - Studiul hipoglicemiei în intoxicaţia acută şi cronică cu etanol....266
Bibliografie....275

X. Hipoglicemiile secundare insuficienţei hepatice acute toxice....281
X.1. Insuficienţa hepatică acută – date generale de diagnostic şi terapie....281
X.2. Hipoglicemia în intoxicaţia cu tetraclorură de carbon (CCl_4)....286

Scanned with OKEN Scanner

X.2.1. Rapel fiziopatologic....286
X.2.2. Diagnosticul clinic al intoxicaţiei cu CCl_4....287
X.2.3.Diagnosticul paraclinic în intoxicaţia cu CCl_4....288
X.2.4.Diagnostic diferenţial, evoluţie, prognostic....288
X.2.5.Tratamentul intoxicaţiei cu CCl_4....289
X.3. Hipoglicemia în intoxicaţiile cu ciuperci necomestibile....290
X.3.1. Rapel fiziopatologic....291
X.3.2. Diagnosticul sindromului faloidian şi giromitrian....292
X.3.3. Tratamentul intoxicaţiilor cu ciuperci necomestibile....294
X.4. Cercetări proprii – Studiul hipoglicemiei în intoxicaţiile acute cu A. phalloides....295
X.4.1.Concluziile studiului....299
X.5. Hipoglicemia în intoxicaţia cu plante toxice....299
X.5.1. Hipoglicina A....301
X.5.1.1. Rapel fiziopatologic....301
X.5.1.2 Diagnostic clinic....301
X.5.1.3. Diagnostic diferenţial şi tratamentul în intoxicaţia hipoglicinică....302
X.5.2. Alte plante cu efect hipoglicemiant....303
Bibliografie....303

Lista abrevierilor....306

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Prefață

Hipoglicemiile sunt de definit, în primul rând, ca urgențe clinice oricând putând evolua rapid grav și putând duce la exitus înainte ca măsurile terapeutice să-și facă efectul. Motivația acestui punct de vedere este legată de complexitatea cauzală, posibilă, a hipoglicemiei, ca și de întârzierea gestului salvator, prin neajungerea în timp util a bolnavului în unitățile spitalicești sau, mai frecvent, prin carențele primului ajutor necesar a fi acordat în minute sau ore.

Volumul este cuprinzător, doct și relevant și prin experiența autoarei în practica medicală profilată pe urgențe și prin existența unor astfel de urgențe cu o mai mare frecvență (și gravitate) față de altădată. Afectarea hepatică este și ea mai frecventă în prezent, din varia motive. Hipoglicemiile, mai ales nocturne, sunt deosebit de severe la bolnavul hepatic. Capitolul "Fiziopatologia hipoglicemiilor. Particularități în intoxicațiile acute cu afectare hepatică" demonstrează complexitatea producerii hipoglicemiilor la acești bolnavi în condițiile patologiei toxice, adăugate celei hepatice.

Diagnosticul hipoglicemiilor este de interes practic decisiv pentru atitudinea terapeutică în consecință. Expunerea datelor ce privesc hipoglicemia în diverse intoxicații acute exogene constituie un veritabil tratat despre agenții hipoglicemianți cu mai mare frecvență în practica medicală, la pacienții asistați în urgență, punând probleme cu o "specificitate" ce justifică pe deplin eficacitatea Clinicii de Urgențe cu profil mixt – Medicină internă/Toxicologie. Intoxicațiile acute nemedicamentoase sunt prezentate pe

larg. Hipoglicemiile în cazul acestora, ca şi cele secundare insuficienţei hepatice acute de cauză toxică sunt şi ele frecvente şi sunt asistate în cunoştinţă de cauză, tocmai pentru că specializarea în astfel de urgenţe are o fundamentare teoretică, subliniind încă o dată particularitatea şi importanţa subiectului propus de cartea de faţă.

Bibliografia notată la fiecare capitol este de utilitate maximă clinicienilor care vor dori să aprofundeze patologia respectivă, dar şi toxicologilor interesaţi în cercetarea mecanismelor de producere a hipoglicemiilor în intoxicaţiile acute. Acest "mic tratat de urgenţe" are prioritate în literatura medicală, ca mod de abordare şi ca realizare ştiinţifică.

Prof. Dr. Jan Hurjui

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Cuvânt înainte

Manifestările clinice ale hipoglicemiei sunt tot atât de variate şi numeroase ca şi cauzele ei. Hipoglicemiile medicamentoase nediabetice pot apare atât în tratamentul specific al unor afecţiuni, cât şi în intoxicaţiile acute cu aceste medicamente. Un diagnostic corect de hipoglicemie toxică are o sancţiune terapeutică la îndemână (glucoză per os sau parenteral), cu o evoluţie rapid favorabilă a unui caz aparent dificil iniţial, oferind satisfacţii celor care asistă asemenea pacienţi.

Am ales fenomenul hipoglicemic deoarece de multe ori diagnosticarea sa pune probleme medicului practician, mai ales în intoxicaţiile acute exogene, când pacientul se găseşte în stare de comă, ceea ce face dificilă anamneza şi diagnosticul etiologic (este o comă toxică sau o comă complicată cu hipoglicemie?).

Multe din toxicele exogene care produc accidental sau voluntar intoxicaţii acute dau complicaţii hepatice, ficatul fiind de cele mai multe ori sediul principal de metabolizare a acestor toxice. Dat fiind locul central al ficatului în metabolismul glucidic, am considerat ca fiind de real interes studierea fenomenului hipoglicemic în intoxicaţiile acute exogene în general, cu referire în particular la intoxicaţiile acute exogene care au complicaţii hepatice, de la o hepatită nespecifică până la insuficienţa hepatică fulminantă.

Elaborarea lucrării de faţă s-a bazat pe experienţa profesională dobândită din activitatea practică şi de documentare ştiinţifică, pe interesul permanent în cunoaşterea şi aprofundarea aspectelor complexe pe care le ridică intoxicaţiile acute exogene şi complicaţiile lor, respectiv hipoglicemia indusă toxic, prezentate în lucrările din literatura de specialitate consultată.

Nu am pretenţia de a fi epuizat problematica în totalitatea şi complexitatea ei, aria de cuprindere a tematicii fiind foarte largă. Am dorit să atrag atenţia şi să sensibilizez medicul practician, indiferent de specialitate (medicină internă, medicină de urgenţă, toxicologie clinică, diabetologie, psihiatrie, medicină de familie), asupra elementelor

clinice şi paraclinice ce ajută la precizarea diagnosticului, la urmărirea evoluţiei şi a prognosticului hipoglicemiei, în particular a hipoglicemiilor induse medicamentos şi toxic, precum şi asupra dificultăţilor de diagnostic în practica medicală.

Autoarea

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul I. HIPOGLICEMIA – DEFINIRE ŞI CLASIFICARE. IMPORTANŢA PROBLEMEI

Termenul de hipoglicemie (propus de Porges în 1909) corespunde unui sindrom, având cauze multiple şi mecanisme de producere diferite, multe dintre acestea fiind elucidate în ultimii 30 ani, odată cu dezvoltarea metodelor de determinare a hormonilor plasmatici, a enzimelor intracelulare sau a metaboliţilor intermediari (plasmatici sau celulari).

Literatura medicală tratează hipoglicemia prin prisma tuturor cauzelor posibile, nefăcând referiri la cauzele toxice decât ocazional. Toate aceste elemente m-au determinat să încerc să aduc unele precizări în problema hipoglicemiilor nediabetice, de cauză toxică.

Intoxicaţiile acute ocupă un loc semnificativ între cauzele de morbiditate şi mortalitate, practic în toate ţările, inclusiv în cele cu un standard ridicat de civilizaţie, care beneficiază de o reţea bine organizată de centre antitoxice şi clinici toxicologice. Creşterea dramatică a consumului de alcool etilic în societatea modernă şi consecinţele acestuia la nivelul aparatelor şi sistemelor sunt bine cunoscute, precum şi asocierea sa frecventă în intoxicaţile acute exogene accidentale sau voluntare, alcoolul oferind de multe ori „curajul" necesar pentru finalizarea gestului suicidar.

Toxicele exogene implicate în producerea intoxicaţiilor acute accidentale sau voluntare sunt de multe ori responsabile de complicaţii hepatice, ficatul fiind de cele mai multe ori sediul principal de metabolizare a acestor toxice. Dat fiind locul central al ficatului în metabolismul glucidic, fenomenul hipoglicemic în intoxicaţiile acute exogene este o complicaţie relativ frecventă.

În intoxicaţiile acute exogene, incidenţa hipoglicemiilor este dependentă de tipul de toxic, de mecanismul de producere a intoxicaţiei acute, de asocierile de toxice şi de gradul de severitate al afectării hepatice produsă de toxic.

Trebuie subliniată importanţa deosebită a unor hipoglicemii, fie datorită frecvenţei lor mari, fie datorită particularităţilor evolutive. Astfel, hipoglicemia care apare la diabetici aflaţi sub tratament cu insulină sau hipoglicemiante orale este de departe cea mai frecventă şi mai studiată formă de hipoglicemie. Intoxicaţiile acute exogene voluntare sau accidentale cu medicaţia antidiabetică, la persoane diabetice sau sănătoase determină cele mai severe şi prelungite forme de hipoglicemie din intoxicaţiile acute.

O cauză frecventă de hipoglicemie, atât la diabetici cât şi la persoanele nediabetice, este reprezentată de consumul de alcool. Pe lângă efectul hipoglicemiant al alcoolului, la pacienţii cu consum cronic se adaugă o tendinţă la hipoglicemie datorită alterării funcţiei homeostatice glicemice a ficatului, precum şi stării de denutriţie instalată ca urmare a dezechilibrelor alimentare grave care survin la aceste persoane. Alcoolul intervine şi în potenţarea fenomenului hipoglicemic în diverse intoxicaţii acute cu medicamente sau toxice ce produc hipoglicemie sau afectare hepatică prin diverse mecanisme.

La vârstnici, hipoglicemiile au particularităţi în intoxicaţiile acute, care ţin de efectul lor cerebral, de relaţia efect/cauză hepatică, precum şi de prezenţa unui hiperinsulinism sau insulinorezistenţe.

O altă categorie de persoane la care hipoglicemia se întâlneşte cu o frecvenţă mare este reprezentată de nou-născuţi şi copiii mici. Unele din tulburările apărute în această perioadă pot fi răsunetul post-natal al unor modificări glicemice ale mamei, sau se

Scanned with OKEN Scanner

datorează imaturității sistemului de homeostazie glicemică, unor deficiențe enzimatice sau hormonale. Intoxicațiile acute accidentale medicamentoase sau cu plante cu acțiune hipoglicemiantă (fructul de akee, ciuperci necomestibile etc.) la copiii nesupravegheați, pot explica o parte din hipoglicemiile apărute la această categorie de bolnavi.

O importanță din ce în ce mai mare o capătă hipoglicemiile medicamentoase nediabetice, datorită interferenței multor substanțe chimice cu metabolismul glucidic normal și datorită introducerii în practica terapeutică a noi compuși cu impact metabolic. Intoxicațiile acute exogene cu aceste categorii de medicamente reprezintă o cauză relativ frecventă de hipoglicemie, explicată atât prin efectele metabolice ale drogurilor cât și prin atingerea hepatică severă întâlnită în unele cazuri.

În toate situațiile, particularitățile hipoglicemiilor sunt legate de reglarea hormonală, umorală și celulară, criterii importante fiind și vârsta, sexul și prezența sau nu a obezității.

I.1. Definire

Semantic, hipoglicemia înseamnă scăderea nivelului glucozei în sânge (hipo – scăzut, glicemie – nivelul zahărului în sânge).[5]

Biochimic, prin hipoglicemie se înțelege scăderea glucozei sanguine sub valorile normale. Normalitatea glicemică a fost redefinită ca o valoare de 126 mg% a glucozei sanguine. Limita inferioară a "normalului" este considerată pentru bărbați 50 mg/dl, iar pentru femei 40 mg/dl. Exprimate în mmol/l, aceste valori devin 2,75 și respectiv 2,2 mmol/l.).[5] La copii și nou-născuți, o valoare glicemică sub 40 mg/dl reprezintă hipoglicemie.[1]

Atunci când glucoza este determinată în plasmă, valorile sunt cu 15% mai mari decât cele înregistrate în sângele integral. Explicația constă în faptul că hematiile conțin 30% substanțe solide, astfel încât în sângele integral glucoza se distribuie în numai 85% din volumul său total. Întrucât rezultatul se exprimă sub forma concentrației într-un mililitru, valoarea va fi cu 15% mai mică decât cea reală. [5]

Tabel 1. Criterii pentru definirea biochimică a hipoglicemiei (modificat după [4, 5])

Valoarea glicemică	Circumstanțe de apariție
< 52 mg/dl (glucoza plasmatică = 60 mg/dl)	la bărbații și femeile adulte aflați după postul obișnuit de noapte
< 47 mg/dl (glucoza plasmatică < 55 mg/dl)	la bărbați, după un post de 72 ore
<40 mg/dl (glucoza plasmatică < 45 mg/dl)	la femei, după 72 ore de post
<40 mg/dl (glucoza plasmatică < 55 mg/dl)	la bărbați și femei după o încărcare orală cu 75 g glucoză, la una din determinările făcute din oră în oră timp de 3 sau 5 ore.

În concluzie, valoarea orientativă pentru diagnosticul de hipoglicemie poate fi considerată 50 mg/dl, care să fie regăsită la 2 sau 3 determinări succesive, în condiții asemănătoare.

Scanned with OKEN Scanner

Trebuie făcută menţiunea că înregistrarea chiar repetată a unor valori glicemice sub pragul menţionat, în absenţa unei simptomatologii clinice caracteristice, nu justifică diagnosticul de hipoglicemie.

Neconcordanţa dintre hipoglicemia "clinică" şi suportul ei biochimic necesită cel puţin efectuarea unui test de toleranţă orală la glucoză (TTGO) sau investigaţii mai ample, după caz.

Clinic, hipoglicemia se defineşte prin apariţia unor semne şi simptome care caracterizează neuroglicopenia şi răspunsul hormonal şi neurovegetativ la o valoare glicemică scăzută (sub 50 mg/dl) sau la scăderea rapidă a glicemiei de la o valoare mare la o valoare mai mică, fără a atinge obligatoriu cifra de 50 mg/dl. Astfel, la bolnavii diabetici, aceste semne se pot înregistra la valori glicemice situate între 50 şi 120 mg/dl.

Semnele şi simptomele atribuite hipoglicemiei sunt destul de caracteristice acestei tulburări, fără a fi patognomonice. Simptomele de hipoglicemie legate de activarea sistemului nervos vegetativ (transpiraţii, paloare, parestezii, senzaţie de gol epigastric, ameţeli) sau de scăderea stabilităţii neuropsihice (tremurături, nervozitate, iritabilitate, astenie psiho-intelectuală etc.) sunt necaracteristice şi pot apare la pacienţi cu instabilitate neurovegetativă, indiferent de valoarea glicemică, fiind cel mai adesea în raport cu un stres psihosocial. Există hipoglicemii biochimice fără o manifestare clinică evidentă, după cum există manifestări clinice care mimează semnele şi simptomele clinice considerate caracteristice hipoglicemiei la valori glicemice normale, datorită unei activări neurovegetative (simpatice) de altă natură. Pentru aceste cazuri s-a convenit utilizarea termenului de pseudohipoglicemie. [5]

În practică, numărul cazurilor din această categorie este mare, atît în cazuistica unui medic generalist, internist, de medicină de urgenţă, cât şi a pediatrilor, endocrinologilor sau diabetologilor.

I.2. Clasificarea hipoglicemiilor.

Până în prezent nu există o clasificare satisfăcătoare a hipoglicemiilor. Dificultatea încadrării corespunzătoare a diferitelor tipuri de hipoglicemie rezultă din multitudinea formelor clinice rezultate din numeroşii factori etiologici (tabel I.1.) şi din multiplele mecanisme fiziopatologice care pot interveni.

Diagnosticul pozitiv şi etiologic al unei hipoglicemii trebuie să ţină seama de mai mulţi factori:

- ✓ în unele cazuri, hipoglicemia este simptomul central şi fiziopatologic cel mai important (insulinom), în alte circumstanţe, hipoglicemia constituie numai una din numeroasele tulburări prezente, nefiind totdeauna cea mai importantă (ex. hipoglicemiile induse de alcool, hipoglicemiile prin diferite deficite enzimatice, hipoglicemiile din unele endocrinopatii).

- ✓ clasificarea hipoglicemiilor în funcţie de intensitatea semnelor de neuroglicopenie are o mare valoare practică (hipoglicemiile uşoare sunt în general lipsite de consecinţe imediate sau tardive importante; comele hipoglicemice sunt grevate de complicaţii acute şi cronice de gravitate incomparabil mai mare).

Scanned with OKEN Scanner

Tabel I.1. Cauzele hipoglicemiei (adaptat după [4, 5, 6, 10, 11])

<table>
<tr><th colspan="2">Hipoglicemie spontană</th><th rowspan="2">Hipoglicemie indusă</th></tr>
<tr><th colspan="2">1. Postprandială sau reactivă</th></tr>
<tr><td colspan="2">• Alimentară (după gastrectomie, jejunostomie, vagotomie şi piloroplastie);
• Diabet zaharat incipient;
• Intoleranţă la fructoză;
• Idiopatică, funcţională sau reactivă.</td><td rowspan="8">• Insulină;
• Sulfonilureice;
• Alcool;
• Beta-blocante;
• Salicilaţi;
• Pentamidină;
• Dizopiramidă;
• Cibenzolină;
• Chinină la bolnavii de malarie;
• Toxine vegetale (intoxicaţie cu ciuperci necomestibile, fruct de akee);
• Alte hepatotoxine (tetraclorură de carbon, pesticide organoclorurate, etc.);
• Cocaină şi alte droguri;
• Post-hiperalimentaţie sau hemodializă.</td></tr>
<tr><th colspan="2">2. À jeun</th></tr>
<tr><td>Hepatică</td><td>• Rezecţie chirurgicală extinsă;
• Necroză hepatică acută fulminantă (virală, toxică);
• Ciroza hepatică;
• Deficienţe hepatice ereditare (glicogenoze, galactozemie, intoleranţă ereditară la fructoză).</td></tr>
<tr><td>Endocrină</td><td>• Hiperinsulinism în caz de: insulinom, supradozaj terapeutic sau voit de insulină şi agenţi hipoglicemianţi;
• Hipoglicemia autoimună (prin anticorpi anti-insulină sau autoanticorpi anti-receptori insulinici);
• Hipopituitarism;
• Insuficienţă tiroidiană;
• Deficienţă glucagonică;
• Deficienţă glucocorticoidă.</td></tr>
<tr><td>Afecţiuni medicale severe</td><td>• Insuficienţă renală cronică;
• Malnutriţie severă;
• Infecţie şi sepsis.</td></tr>
<tr><td>Alte tumori</td><td>• Tumori mezenchimale;
• Hepatom;
• Carcinom adrenocortical;
• Carcinom al tractului gastrointestinal, bronhic, sau pancreatic (extrainsular).</td></tr>
</table>

Adoptând criteriul etiologic, clasificarea hipoglicemiilor se poate sistematiza ca în tabelul I.2.:

Scanned with OKEN Scanner

Tabel I.2. Etiologia stărilor hipoglicemice (după [4])

1. Cauze pancreatice	• Insulinoame benigne, maligne, microadenomatoză; • Hiperplazie insulară; • Sindrom pluriglandular; • Pancreatită; • "Nesidioblastoză" sau hiperinsulinism funcţional.
2. Boli hepatice şi/sau renale	• Insuficienţă hepatică acută de cauze diverse; • Ficat de stază: insuficienţă cardiacă; • Nefropatii avansate.
3. Boli endocrine	• Insuficienţă hipofizară generalizată sau specifică; • Insuficienţă corticosuprarenală, congenitală sau dobândită; • Hipotiroidism; • Insuficienţa hipotalamică selectivă.
4. Neoplazii extrapancreatice	• Tumori mezenchimale; • Carcinom hepatic primar; • Tumori suprarenaliene; • Carcinoame variate.
5. Hipoglicemia reactivă esenţială	• "Idiopatică"; • Provocată de alcool; • Postgastrectomie.
6. Erori înnăscute ale metabolismului	• Glicogenoze; • Galactozemie; • Intoleranţă ereditară la fructoză; • Gluconeogeneză defectuoasă.
7. Hipoglicemii "cetozice"	• Secundare unor cauze identificabile (cetoacidoză alcoolică, etc.); • "Idiopatice".
8. Hipoglicemii toxice	• Agenţi terapeutici hipoglicemianţi (insulină, sulfonilureice); • Alte medicamente (beta-blocante, salicilaţi, acetaminfoen etc.); • Alcooli (etilic, metilic); • Toxine vegetale (faloidina, amanitina, hipoglicina).
9. Cauze diverse	• Boli ale sistemului nervos; • Deprivare glucidică prelungită (post); • Efort excesiv (mai ales combinat cu anumite medicamente); • Lactaţie (în anumite circumstanţe); • Dializă.

În ceea ce priveşte cauzele hipoglicemiei întâlnite la copii, acestea sunt diferite în funcţie de vârstă:

Scanned with OKEN Scanner

Tabel I.3. Etiologia hipoglicemiei la copii. [1, 4]

Cauzele hipoglicemiei neonatale	Cauzele hipoglicemiei la sugari, copii şi adolescenţi
1. Hiperinsulinism (copii din mame diabetice); 2. Depozite limitate de glicogen (ex. stres prin asfixie perinatală, înfometare, malnutriţie intrauterină); 3. Utilizare crescută a glucozei (ex. hipertermie, policitemie, sepsis şi deficienţă de hormon de creştere); 4. Scăderea glicogenolizei, gluconeogenezei sau utilizarea unor surse de energie alternative (ex. erori înnăscute de metabolism, insuficienţă adrenală); 5. Sindromul Beckwith-Wiedemann.	1. Intoxicaţii sau droguri (ex. etanol, izoniazidă, insulină, propranolol, salicilaţi, hipoglicemiante orale, pentamidină, chinină, dizopiramidă, fruct necopt de akee şi vacor - raticid); 2. Boli hepatice (ex. sindrom Reye, hepatită, ciroză şi hepatom); 3. Dezordini ale aminoacizilor sau acizilor organici (ex. boala urinii cu miros de arţar, acidemia propionică, acidemia metilmalonică, tirozinoză, acidurie glutarică, acidurie 3-hidroxi-3-metilglutarică); 4. Boli sistemice (ex. sepsis, arsuri, şoc cardiogen).

Pentru practician, este mai importantă clasificarea după caracteristicile clinice (tabel I.4). Persoanele aparent sănătoase sunt expuse unor categorii diferite de hipoglicemie, comparativ cu persoanele bolnave. Pacienţii spitalizaţi au un risc crescut de a face o hipoglicemie de cauză iatrogenă.

Potenţialul de a face o hipoglicemie drog-indusă aparţine tuturor categoriilor de pacienţi. Acest tip de hipoglicemie poate fi rezultatul ingestiei accidentale a unor medicamente sau droguri de către persoane sănătoase, sau a reacţiilor idiosincrazice la unele din medicamentele folosite în tratamentul unor pacienţi cu afecţiuni severe.

Apariţia hipoglicemiei la un pacient cu o anumită boală, necesită puţine investigaţii etiologice, doar recunoaşterea asocierii bolii respective cu riscul de hipoglicemie. Pacienţi aparent sănătoşi anterior, indiferent de vârstă sau sex, pot avea un insulinom. Hipoglicemia falsă prin auto-administrare de insulină este frecvent observată printre femei care lucrează în sectorul medical. [7]

Aceste repere clinice servesc drept indicii pentru orientarea diagnosticului pozitiv şi diferenţial.

I.3. Importanţa problemei

Frecvenţa apariţiei diferitelor hipoglicemii nediabetice la adulţi ar fi, în ordine: hipoglicemii reactive; hipoglicemiile din alcoolism; hipoglicemiile medicamentoase şi toxice; hipoglicemiile din afecţiunile renale, hepatice şi digestive [5]; hipoglicemii spontane prin sindrom insulinic autoimun (în contextul unei boli autoimune, prin expunere anterioară la medicamente de tip sulfhidril sau în asociere cu boală hepatică alcoolică). [8, 9]

Scanned with OKEN Scanner

Tabel I.4. Clasificarea hipoglicemiei după criterii clinice (modificat după [7])

Situaţia	Cauza sau condiţia predispozantă	
Pacient aparent sănătos	**Fără afecţiuni coexistente**	**Boli coexistente aflate sub tratament**
	• Toxice: etanol; salicilaţi; chinină; haloperidol. • Insulinom • Hipoglicemie falsă indusă insulinic • Exerciţiu fizic intens • Hipoglicemie cetozică	• Toxice: sulfonilureice; dizopiramidă; beta-blocante; droguri ce conţin grupări tiol sau sulfhidril şi sindrom insulinic autoimun • Intoxicaţie cu fruct de akee şi malnutriţie
Pacient aparent bolnav	• Medicamente: - Pentamidină pentru pneumonia cu Pneumocystis carinii; - Trimetoprim-sulfametoxazol şi insuficienţă renală; - Propoxifen şi insuficienţă renală; - Chinină pentru malarie cerebrală; - Chinidină pentru malarie; - Salicilaţi topici şi insuficienţă renală.	• Diverse boli sau condiţii: - talie mică pentru vârsta gestaţională la nou-născuţi; - sindrom Beckwith Wiedemann; - eritroblastoză fetală; - hiperinsulinemie la nou-născuţi din mame diabetice; - boala depozitelor de glicogen; - defecte de metabolism ale aminoacizilor şi acizilor graşi; - sindrom Reye; - boală congenitală cianogenă de cord; - hipopituitarism; - deficit izolat al hormonului de creştere; - boală Addison; - galactozemie; - intoleranţă ereditară la fructoză; - deficienţă a carnitinei; - transportor GLUT 1 cerebral defectuos; - boală hepatică severă dobândită; - tumoră cu celule non-beta; - sepsis; - insuficienţă renală; - insuficienţă cardiacă congestivă; - acidoză lactică; - inaniţie; - anorexie nervoasă; - excizie chirurgicală a feocromocitomului; - hipoglicemie prin anticorpi anti-insulină.
Pacient spitalizat	• spitalizare pentru o boală predispozantă; • nutriţie parenterală totală şi insulino-terapie; • interferenţa colestiraminei cu absorbţia glucocorticoizilor; • şoc.	

Scanned with OKEN Scanner

Este descris în literatură cazul unui pacient cu ciroză alcoolică care a dezvoltat hipoglicemie à jeun, având un nivel extrem de mare de insulină imunoreactivă şi o creştere moderată a peptidului C. După excluderea insulinomului prin studii imagistice, detectarea unor nivele mari de autoanticorpi anti-insulină, fără o expunere prealabilă la insulină exogenă a confirmat diagnosticul de sindrom insulinic autoimun. Ca particularitate, pacientul a dezvoltat un alt sindrom rar, inhibiţie dobândită a factorului V, ceea ce a provocat o coagulopatie fatală. Sindromul insulinic autoimun este a treia cauză ce conduce la hipoglicemie spontană în Japonia, doar 20 de cazuri fiind raportate în literatură în afara Japoniei.[9]

Un studiu retrospectiv, efectuat asupra pacienţilor internaţi cu hipoglicemie acută într-un spital universitar pe o perioadă de 12 luni, a identificat în 80% din cazuri tratamentul cu insulină ca fiind cauza hipoglicemiei, restul fiind hipoglicemii alcoolice, sau prin intoxicaţie voluntară cu insulină (pacienţi cu istoric de boală psihică sau etilism cronic). Manifestările neurologice au fost motivul internării la 89% din pacienţi şi la 20% s-au înregistrat convulsii. În 16% din cazuri, hipoglicemia a avut caracter recurent pe timpul spitalizării.[2]

Cercetările proprii s-au concretizat în realizarea unui studiu retrospectiv pe un număr de 15497 de pacienţi nediabetici, cu intoxicaţii acute exogene, asistaţi şi/sau internaţi în Spitalul Clinic de Urgenţe Iaşi în perioada 1 ianuarie 1991 - 31 decembrie 2000. Luând în considerare acele intoxicaţii acute exogene care sunt citate în literatură ca fiind asociate cu hipoglicemie, am constatat că acestea reprezintă 31,65% din totalul intoxicaţiilor acute exogene studiate. Ordinea frecvenţei, în studiul efectuat, a acestor intoxicaţii cu potenţial hipoglicemiant, după tipul de toxic a fost următoarea:

- intoxicaţiile cu alcool etilic (40%);
- intoxicaţii cu ciuperci necomestibile (28,96%);
- intoxicaţii cu beta-blocante (22,77%);
- intoxicaţii acute cu salicilaţi (7,19%);
- intoxicaţii acute cu medicaţia antidiabetică, de tipul insulinei sau hipoglicemiantelor orale (1,08%).

În 60,71% din cazuri, hipoglicemiile insulinice au fost înregistrate la persoane diabetice, în majoritatea cazurilor fiind hipoglicemii prin supradozaj accidental al dozei terapeutice, abateri de la regimul igieno-dietetic sau consum de alcool, ce a precipitat apariţia hipoglicemiei, pacienţii negând orice intenţie de suicid. Restul de 39,29% din cazuri au fost reprezentate de intoxicaţii voluntare cu preparate de insulină la pacienţi non-diabetici. De multe ori în practica curentă simptomatologia şi semnele clinice depistate în cazul unei intoxicaţii cu substanţe hipoglicemiante pot fi complexe şi intricate între ele, în funcţie de patologia asociată a pacientului respectiv, aspecte care îngreunează precizarea diagnosticului şi pun în dificultate chiar şi medici cu o bogată experienţă. La dificultăţile de diagnostic concură atât lipsa datelor de anamneză, în cazul pacienţilor comatoşi, cât şi atipia tabloului clinic de hipoglicemie (lipsa simptomelor adrenergice specifice).

Intoxicaţiile cu salicilaţi s-au înregistrat la grupele de vârstă tinere (16-29 ani), mai frecvent la femei decât la bărbaţi. Hipoglicemia s-a înregistrat doar la 2,08% din totalul intoxicaţiilor cu salicilaţi. O posibilă explicaţie a acestui fenomen poate fi faptul că în marea lor majoritate intoxicaţiile au fost forme clinice uşoare.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul intoxicaţiilor acute cu alcool etilic, cele mai multe cazuri aparţin grupelor tinere de vârstă (16 - 49 ani – 82,01%). 71,09% din cazurile de intoxicaţie etilică acută aparţin sexului masculin, ce predomină la toate grupele de vârstă. Studierea ponderii hipoglicemiilor alcoolice la pacienţii cu intoxicaţie acută cu alcool etilic a evidenţiat faptul că acest fenomen, complicaţie a intoxicaţiei acute etilice (mai ales la etilicii cronici, denutriţi), a apărut la ambele sexe în proporţii variabile de-a lungul perioadei de 10 ani studiate. Hipoglicemia alcoolică apare în proporţie de 31,09 % la pacienţii cu etilism acut din lotul studiat şi la 35,09 % la pacienţii cu comă alcoolică (forma clinică gravă a intoxicaţiei cu etanol), în această situaţie fiind vorba de o etiologie mixtă a comei, alcool + hipoglicemie. Ponderea hipoglicemiei în intoxicaţiile cu alcool etilic la vârstnici (peste 65 ani) a fost de 50% din cazurile analizate

La pacienţii internaţi cu intoxicaţie accidentală cu ciuperci necomestibile cu perioadă lungă de incubaţie, inclusiv cei cu sindrom faloidian, s-a evidenţiat prezenţa unor valori glicemice scăzute pe parcursul spitalizării, doar la pacienţii cu hepatită toxică, într-un procent de 10% din total. În intoxicaţiile cu ciuperci necomestibile la vârstnici, hipoglicemia s-a înregistrat la 11,1 % cazuri. În intoxicaţiile cu ciuperci necomestibile cu perioadă lungă de incubaţie, hipoglicemia a apărut secundar complicaţiilor hepatice ale intoxicaţiei şi a reprezentat un factor de prognostic nefavorabil, la aceste cazuri înregistrându-se decesul.

Dacă privim fenomenul hipoglicemic global, prin prisma tuturor cauzelor toxice pe care le-am identificat, ponderea sa este de 10% din totalul intoxicaţiilor cu potenţial hipoglicemiant. O privire de ansamblu asupra hipoglicemiei de cauză medicamentoasă şi toxică, în funcţie de toxicul implicat, la pacienţi non-diabetici, arată că pe primul loc sunt hipoglicemiile de cauză alcoolică (7,01% din totalul intoxicaţiilor acute exogene), urmate de hipoglicemiile produse de medicaţia hipoglicemiantă (1,07% din totalul intoxicaţiilor acute exogene), hipoglicemiile din intoxicaţiile cu ciuperci necomestibile cu perioadă lungă de incubaţie, care produc insuficienţă hepatică toxică (0,22% din totalul intoxicaţiilor acute exogene) şi intoxicaţiile cu salicilaţi (0,15% din totalul intoxicaţiilor acute exogene).[3]

BIBLIOGRAFIE

1. Cranmer H., Shannon M. – Pediatrics, Hypoglycemia, eMedicine Journal, Vol. 2, Nr. 6, June 12 2001.
2. Hart S.P., Frier B.M. – Causes, management and morbidity of acute hypoglycemia in adults requiring hospital admission, QJM, 91(7): 505-10, 1998.
3. Lionte Cătălina, Hurjui J., Bologa Cristina, Petriş O., Frasin M. – Studiul hipoglicemiei toxice la pacienţii nediabetici, Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi, vol.107, nr.1, Supl. 1, pg. 282-286, 2003.
4. Mincu I., Cheţa D. – Hipoglicemiile în Păun R. (sub red.) - Tratat de medicină internă. Boli de metabolism şi nutriţie, 530-558, Ed. Medicală,1986.
5. Mincu I., Ionescu-Târgovişte C. – Hipoglicemiile, Edit. Medicală, 1990.
6. Schlemper R.J., Uchigata Y., Frolich M., Vingerhoeds A.C., Meinders A.E. – Recurrent hypoglycaemia caused by the insulin autoimmune syndrome: the first Dutch case, Neth. J. Med., 48(5): 188-92, 1996.
7. Service F.J. – Hypoglycemic disorders, N Engl J Med, vol.332, nr.17, 1144-1152, 1995.

Scanned with OKEN Scanner

8. Shah P., Mares D., Fineberg E., Pescovitz M., Filo R., Jindal R., Mahoney S., Lumeng L. – Insulin autoimmune syndrome as a cause of spontaneous hypoglycemia in alcoholic cirrhosis, Gastroenterology, 109(5): 1673-6, 1995.
9. Tintinalli J.E., Ruiz E., Krome R.L. – Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 4th edition, 1996.
10. ***Prime Practice - "Endocrinology" – Hypoglycemic Syndrome; a CD-ROM Quarterly for Primary Care Physicians, 1995.
11. ***The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 16th edition, 1992.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul II. FIZIOPATOLOGIA HIPOGLICEMIILOR. PARTICULARITĂȚI ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE CU AFECTARE HEPATICĂ.

Dintre metaboliţii circulanţi esenţiali, glucoza ocupă o poziţie centrală, datorită utilizării sale de către toate celulele organismului, pentru unele dintre ele, cum ar fi celula nervoasă sau elementele figurate ale sângelui, reprezentând practic unica sursă de energie. Deşi celula nervoasă poate recurge în unele condiţii şi la alte surse energetice, este totuşi profund alterată, uneori chiar ireversibil, ca urmare a scăderii bruşte a glucozei sanguine. Importanţa vitală a homeostaziei glicemice este susţinută şi de reglarea extrem de eficientă a concentraţiei sale sanguine. Obişnuit, la peste 85% din indivizii aparent sănătoşi, variaţiile diurne ale glicemiei nu depăşesc 40 mg/dl.

Privitor la fiziopatologia hipoglicemiilor, trebuie avute în vedere diferite aspecte:

a) Mecanismele de inducere ale hipoglicemiei, care sunt numeroase, ţinând cont de multipli factori etiologici menţionaţi şi uneori insuficient de bine precizate;
b) Efectele acute şi cronice ale hipoglicemiilor.
c) Particularităţile hipoglicemiilor induse toxic, ţinând cont de mecanismele toxodinamice specifice fiecărei intoxicaţii cu potenţial hipoglicemiant

Spre deosebire de hipoglicemiile diabetice, legate strict de tratamentul insulinic exogen sau de stimularea pancreatică, endocrină, hipoglicemiile nediabetice sunt mult mai variate, atât din punct de vedere etiologic cât şi patogenic.

II.1. Mecanismele de inducere ale hipoglicemiei

Practic, hipoglicemiile pot fi împărţite în două categorii:

⇒ Hipoglicemii induse terapeutic.

⇒ Hipoglicemii spontane.

Hipoglicemiile induse terapeutic reprezintă peste 90% din hipoglicemiile severe şi pot fi prevenite. În această categorie se situează hipoglicemiile insulinice, hipoglicemiile induse de tratamentul cu sulfonilureice, hipoglicemiile medicamentoase apărute în alte circumstanţe decât tratamentul diabetului zaharat, cum ar fi în intoxicaţiile acute cu diverse medicamente sau toxice.

Hipoglicemiile spontane sunt reprezentate de: - hipoglicemii datorate secreţiei excesive de insulină (insulinom, tumori mezenchimale, carcinom hepatic primitiv, carcinom suprarenal, carcinoid, sindroame pluriglandulare, hiperplaziile difuze ale insulelor Langerhans, hiperplazia beta-pancreatică secundară rezistenţei periferice crescute la insulină - ca în obezitate sau diabetul de tip 2) sau în sensibilitatea crescută a celulelor beta-pancreatice la unii din stimulii săi fiziologici (leucină, alţi aminoacizi sau chiar la glucoză). O cauză suplimentară de hiperinsulinism poate fi reprezentată de scăderea extracţiei hepatice a insulinei, apărută în unele hepatopatii.[51]

Homeostazia glucozei este menţinută prin echilibrul dintre eliberarea şi acţiunea insulinei şi răspunsul contrareglator mediat în principal de glucagon, catecolamine, hormonul de creştere şi cortizol. Prin urmare efectele unui medicament asupra metabolismului glucidic poate fi mediat prin oricare dintre aceşti agenţi, singuri sau în combinaţie. Factorii ce ţin de gazdă, precum mecanismele glucoreglatoare, boli intercurente, funcţionarea anumitor organe şi altă medicaţie concomitentă, pot creşte de

Scanned with OKEN Scanner

asemenea riscul tulburărilor homeostaziei glicemice induse de diverse droguri, la persoane susceptibile.[12]

Cele mai multe hipoglicemii nediabetice sunt de tip à jeun. Mai multe mecanisme sunt implicate în apariţia lor (tabel II.1).

Glicemia este menţinută în limite normale printr-un elaborat sistem de reglare care menţine rata producţiei glucozei şi a utilizării egale. Reglarea glicemiei depinde de :

- disponibilitatea substraturilor
  - glicogen hepatic (pentru glicogenoliză)
  - glicerol, alanină, alţi aminoacizi şi lactat (pentru gluconeogeneză)
- activitatea hormonală normală
  - scăderea insulinei
  - creşterea glucagonului, epinefrinei şi cortizolului.
- funcţionarea normală a sistemului nervos vegetativ
- funcţionarea enzimelor hepatice a gluconeogenezei şi glicogenolizei.[75]

Tabel II. 1. Mecanismele implicate în apariţia hipoglicemiilor nediabetice

(modificat după [51])

Mecanism patogenic	Situaţii clinice
1. eliberarea inadecvată de glucoză din depozite;	• afecţiunile difuze hepatice; • deficitele enzimelor implicate în metabolismul glicogenului; • aportul exogen scăzut.
2. deficienţe în producerea sau eliberarea hormonilor de contrareglare;	• panhipopituitarism; • insuficienţă corticosuprarenală; • insuficienţe izolate de STH sau ACTH; • hipotiroidism.
3. disponibilitate limitată de substraturi neoglucogenetice;	• inaniţie severă; • hipoglicemie cetozică; • hipoglicemie à jeun din sarcină.
4. consum excesiv de glucoză, independent de insulină, în procesele metabolice din organism;	• efort prelungit; • glicozurie importantă; • tumoră consumatoare de glucoză printr-un metabolism predominant glicolitic anaerob;
5. blocarea unor căi metabolice implicate în producţia de glucoză;	• intoxicaţii cu medicamente din diferite clase; • intoxicaţia cu alcooli (etilic, metilic);
6. producţia excesivă de insulină sau deficit de catabolizare	• insulinom; • insuficienţă hepatică acută (toxică), ciroza hepatică; • alte tulburări.

Hipoglicemia reduce răspunsul simpatoadrenergic la accesele hipoglicemice consecutive printr-un mecanism neclar. S-ar părea că hipoglicemia produce la animalele de experienţă apoptoza şi moartea celulelor din nucleul arcuat hipotalamic (ARC) cu reducerea neuropeptidului Y şi a expresiei pro-opiomelanocortin - mARN selectiv în ARC.[76]

Scanned with OKEN Scanner

Tabel II.2. Relația între nivelul glicemiei și răspunsul hormonal sau fiziologic [75]

Concentrația glucozei plasmatice (mg/dl)	Răspuns hormonal sau fiziologic
70	Activarea glucagonului, epinefrinei, cortizolului și a secreției hormonului de creștere.
55	Intensificarea secreției de glucagon și epinefrină.
50	Modificări neuroelectrofiziologice.
< 45	Simptome de neuroglicopenie și de reacție adrenergică.

Hipoglicemia regională hepatică poate creşte semnificativ secreția adrenală de catecolamine, chiar. atunci când sistemic (central) există normoglicemie. Se pare că reflexul de contrareglare hepato-adrenal a glucozei ar fi funcțional implicat în hipoglicemia indusă insulinic.[36]

Hipoglicemia indusă insulinic nu afectează capacitatea ficatului de a produce glucoză din aminoacizii de tip L-glutamină şi L-alanină. Dimpotrivă, în ciuda hiperinsulinemiei, capacitatea hepatică de a produce glucoză creşte, datorită catabolismului hepatic mai mare al ambilor aminoacizi.[8]

În primii 2 ani de viață, salicilații produc cele mai multe cazuri de hipoglicemii nediabetice induse toxic. În timpul următorilor 8 ani, alcoolul este cauza cea mai probabilă. La pacienții între 11 şi 30 ani, două treimi din toate comele sunt cauzate de sulfonilureice sau insulină, jumătate dintre acestea survenind la femei tinere în tentative de suicid. Alcoolul, singur sau în combinație cu insulina, este cea mai comună cauză de comă hipoglicemică la pacienți între 30 şi 50 ani cu hipoglicemie toxic-indusă. Hipoglicemia indusă de agenții sulfonilureici este mai probabilă după 60 ani. Factorii care predispun la hipoglicemie drog-indusă includ aportul redus de carbohidrați și afecțiunile hepatice sau renale.[75]

Factorii de risc în apariția hipoglicemiei la copil sunt figurați în tabelul II.3.

Tabel II.3. Factorii de risc pentru hipoglicemie în populația pediatrică [75]

• Utilizarea glucozei este semnificativ mai mare la copii decât la adulți.
• Depozitele hepatice de glicogen sunt limitate la copiii mici.
• Masa musculară este redusă, limitând substratul pentru gluconeogeneză.
• Sugarii şi copiii mici nu pot menține glicemia normală în condiții de post prelungit.
• Deficiențele congenitale ale enzimelor glicogenolitice sau gluconeogenice prezente la sugari.
• Deficiențele congenitale ale hormonilor de contrareglare prezente la sugari.
• Erorile înnăscute ale metabolismului aminoacizilor descresc substraturile pentru gluconeogeneză.
• Erorile înnăscute ale metabolismului lipidelor descresc substraturile pentru gluconeogeneză.

Scăderea glicemiei se însoțește de modificări semnificative în concentrația plasmatică a corpilor cetonici, acizilor graşi liberi (AGL), lactatului, aminoacizilor glucoformatori şi a altor substraturi energetice.(tabel II.4.)

Scanned with OKEN Scanner

În multe dintre cazuri, hiperinsulinismul lipseşte, hipoglicemia datorându-se unor tulburări metabolice având originea în altă parte decât celula secretorie beta-pancreatică.[51]

Tabel II.4. Valori biologice în cursul unei hipoglicemii (după [51])

Parametrii urmăriți	Hiperinsulinism	Hipoglicemie cu cetoză	Hipoglicemie prin blocarea enzimatică a neoglucogenezei
Insulină	+	-	-
Corpi cetonici	-	++	+/-
AGL	-	++	+
Lactat	N	N	++
Alanină	N	-	++
Acid uric	N	N	+
Cortizol	+	N	+
STH	+	N	+
Răspuns glicemic după Glucagon *	+++	--	--

+ (valori crescute); - (valori scăzute); N (valori normale); * (30 mg/ kg i.v. sau i.m.).

Hipoglicemiile medicamentoase nediabetice pot apare atât în tratamentul specific al unor afecţiuni, cât şi în intoxicaţile acute cu aceste medicamente.

Tabel II.5. Medicamente ce produc hipoglicemie şi locul de acţiune implicat[26]

Drogul implicat	Sediul probabil al acțiunii			
	Pancreas	Ficat	Periferic	Alt sediu
Beta-blocante		+	+	+
Salicilaţi	+			
Etanol		+		+
Clofibrat			+	
IECA			+	
Litiu		+	+	
Teofilină	+			
Calciu	+			
Bromocriptină			+	
Mebendazol	+			
Sulfonamide				+
Piridoxină		+		
Pentamidină *	+			

* - efectul pe termen scurt este eliberarea de insulină şi hipoglicemie; IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

Scanned with OKEN Scanner

II.2. Consecinţele hipoglicemiei asupra organismului

Hipoglicemia reprezintă unul din cele mai puternice stresuri biologice cu răsunet multiplu asupra întregului organism, datorită faptului că glucoza este principalul carburant prin care este susţinută cheltuiala energetică reclamată de diferite funcţii celulare.

La nivelul celulelor cerebrale dependente energetic, mai ales în hipoglicemiile acute, de aportul sistemic de glucoză, manifestările deprivării energetice sunt dramatice.

La nivelul sistemului nervos vegetativ se produce activarea brutală a componentei simpatoadrenergice, având ca semnificaţie primară deschiderea depozitelor energetice ale organismului, în vederea acoperirii nevoilor celulare.

Din punct de vedere al sistemului endocrino-metabolic se produce secreţia crescută de catecolamine (adrenalină şi noradrenalină), de glucagon, de cortizol, de STH şi probabil de alţi hormoni. Eliberarea unor neurotransmiţători (endorfine, serotonină etc.) şi activarea unor enzime hepatice sau în alte ţesuturi fac parte integrantă din acest răspuns.

Pragul glicemic pentru declanşarea reacţiilor în lanţ (modificările menţionate) este în jur de 55 mg/dl (3mMol/l). Deşi un asemenea nivel glicemic nu se însoţeşte de simptome clinice evidente, el este suficient pentru a activa sistemul de contrareglare. Scăderea cu 10-15 mg/dl sub valoarea normală, adică în jur de 55 mg/dl, se însoţeşte de o activare a sistemului nervos vegetativ (palpitaţii, transpiraţii, foame), precum şi de unele modificări EEG. O scădere mai marcată a glicemiei este urmată de alterarea pompelor ionice cerebrale şi apoi de dispariţia activităţii electrice, detectată prin EEG, însoţite de leziuni neuronale ireversibile.[51]

Studiile asupra hipoglicemiei induse insulinic, la voluntari sănătoşi, sugerează o ierarhizare a răspunsului endocrin fiziologic care contribuie la restabilirea nivelului glicemic normal. Astfel, glucagonul reprezintă „linia de apărare" principală împotriva hipoglicemiei. Fără acesta, nu există o recuperare totală. Adrenalina nu e necesară conrareglării dacă glucagonul este prezent. În absenţa glucagonului, adrenalina are un rol important. Hipoglicemia după o noapte de post, un post de 72 ore sau absenţa unui prânz nu poate fi generată doar de o deficienţă a glucagonului sau adrenalinei singure, fiind necesară deficienţa ambilor hormoni. Hormonul de creştere şi cortizolul nu par a contribui substanţial la contrareglarea glicemică în cursul hipoglicemiei induse insulinic, în aceste studii. Totuşi, efectul hormonilor de contrareglare asupra homeostaziei glicemice în studiile asupra hipoglicemiei induse de insulină la voluntari sănătoşi poate să fie diferit de cel din situaţiile clinice, în care hipoglicemia este cauzată de deficienţa hormonilor de contrareglare, fără intervenţia insulinei. [68]

S-a demonstrat că efectul somnului asupra răspunsului contrareglator la hipoglicemie, la subiecţi sănătoşi, nu este diferit de cel din starea de veghe. Totuşi o scădere a profunzimii somnului coincide cu debutul răspunsului contrareglator, majoritatea subiecţilor dând semne de trezire. În timpul somnului, organismul este mai puţin sensibil la hipoglicemie, aceasta având un efect de trezire. [22]

Manifestările clinice, endocrine şi metabolice ale hipoglicemiilor sunt redate în tabelul II.6.

Activarea vegetativă se face resimţită la nivelul mai multor sisteme: cardiovascular, prin tahicardia şi ajustările tensionale menţionate, la nivel cutanat prin transpiraţii şi

Scanned with OKEN Scanner

vasoconstricţie (paloare), la nivelul tubului digestiv prin hipermotilitate şi hipersecreţie acidă gastrică, explicând simptome ca senzaţie de gol epigastric, foamea şi uneori greţurile.

Tabel II.6. Manifestările şi consecinţele acute şi cronice ale hipoglicemiei [51]

Cardio – vasculare	Neuropsihice	Digestive	Cutanate	Endocrine şi metabolice
Creşte TAS, scade TAD; Modificarea DC şi FE; Tahicardie sinusală; Aritmii; IMA; Accident vascular cerebral, renal, periferic; Hemoragii retiniene sau retinopatie proliferativă; Vasodilataţie periferică.	Hemipareză tranzitorie; Coreoatetoză; Amnezie globală tranzitorie; Scăderea performanţelor neurofiziologice şi neuropsihice; Encefalopatie posthipoglicemică; Modificări EEG.	Hipersecreţie gastrică acidă; Intoleranţă digestivă.	Hiperhidroză prin activare simpatică; Paloare (vaso-constricţie); Urticarie.	Hipopotasemie; Alcaloză respiratorie; Hiperlactatemie; Scăderea temperaturii centrale; hipotermie. Efect Somogyi; Rezistenţă periferică la insulină; Stimularea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal; Activare plachetară; Modificări enzimatice hepatice; Modificări aminoacidice cerebrale; stimularea endorfinelor; Modificări ale cristalinului.

Efectele hipoglicemiei secundare hiperinsulinemiei, ce apare în variate condiţii fiziopatologice, asupra sistemului reglator cardiovascular şi asupra patului vascular sunt în mare parte necunoscute. S-a efectuat un studiu pe voluntari sănătoşi, asupra răspunsului reglator şi hemodinamic în situaţia hiperinsulinemiei acute cu hipoglicemie conseutivă. S-au urmărit variabilitatea frecvenţei cardiace, a tensiunii arteriale şi a senzitivităţii baroreflexe. Hiperinsulinismul cu euglicemie nu a modificat concentraţia catecolaminelor plasmatice, variabilitatea frecvenţei cardiace, a tensiunii arteriale şi a senzitivităţii baroreflexe, nici frecvenţa cardiacă, tensiunea arterială, volumul-bătaie, debitul cardiac şi rezistenţa periferică. Hipoglicemia hiperinsulinemică a avut ca rezultat o creştere de 11,7 ori a concentraţiei de adrenalină plasmatică, o creştere modestă de 1,3 ori a noradrenalinei. De asemenea s-a observat o scădere semnificativă a tensiunii arteriale diastolice şi rezistenţei periferice. Volumul-bătaie şi debitul cardiac au crescut marcat comparativ cu perioada de euglicemie. Hipoglicemia nu a influenţat variabilitatea frecvenţei cardiace, a tensiunii arteriale şi a senzitivităţii baroreflexe. Contrareglarea în situaţia hipoglicemiei produse ca urmare a hiperinsulinemiei implică activarea simpatică selectivă adreno-medulară şi nu influenţează reglarea parasimpatică cardiacă sau controlul baroreflex asupra frecvenţei cardiace. [35]

La pacienţii cu diabet insulino-dependent se descriu în literatură, în cursul episoadelor de hipoglicemie, apariţia de dureri anginoase, cu modificări electrocardiografice ischemice, reversibile după redresarea nivelului glicemiei prin aport

Scanned with OKEN Scanner

de glucoză. Testul Master este pozitiv pentru modificări ischemice, în aceste cazuri, dar scintigrama miocardică cu Thaliu şi angiografia coronariană nu evidenţiază stenoze coronariene. Se opiniază că alterările în microcirculaţia vaselor capilare din muşchiul cardiac sunt responsabile de aceste fenomene.[52]

Hipoglicemia alterează acut repolarizarea cardiacă, cu alungirea intervalului QT corectat (QTc) şi a dispersiei intervalului QT pe electrocardiogramă. Aceste modificări sunt consecinţa răspunsului contrareglator simpato-adrenergic. Adrenalina produce atât lungirea intervalului QTc, cât şi o scădere a kaliemiei plasmatice, când este administrată la voluntari sănătoşi. Hipokaliemia prelungeşte repolarizarea cardiacă şi independent, însă alterarea repolarizării cardiace ca rezultat al creşterii de adrenalină circulantă survine independent de potasiul extracelular, cel mai probabil mecanism fiind un efect direct al adrenalinei asupra miocardului. [40]

S-a demonstrat că hipoglicemia experimentală la adulţii cu diabet zaharat tip 1 detemină anomalii electrocardiografice, cu alungirea intervalului QT şi a dispersiei sale. Aceste modificări în repolarizare cardiacă indică un risc crescut de tahicardie ventriculară şi moarte subită, în alte condiţii cum ar fi boala cardiacă ischemică şi sindromul de QT lung congenital. Se pare că acestea contribuie şi la sindromul "morţii în pat", descris recent ca fiind moartea subită, neaşteptată, la pacienţi tineri cu DZ tip 1, sindrom ce apare de 3 ori mai frecvent decât la pacienţii fără diabet. Pentru a elucida mecanismele acestei entităţi, s-au desfăşurat o serie de studii experimentale ce au implicat subiecţi non-diabetici, care au demonstrat că o repolarizare cardiacă anormală este prezentă în timpul hipoglicemiei induse insulinic. Atât administrarea de potasiu, cât şi beta-blocantele previn creşterea dispersiei QT, dar influenţează doar parţial alungirea intervalului QT. Descărcarea simpato-adrenergică indusă de hipoglicemie alterează repolarizarea cardiacă prin mecanisme directe şi indirecte (scăzând potasiul extracelular). Alţi factori ce pot contribui la riscul clinic de aritmii cardiace în timpul hipoglicemiilor nocturne includ neuropatia autonomă, care e asociată cu interval QT alungit în absenţa hipoglicemiei şi a fost propusă ca o cauză de moarte subită la cei afectaţi. S-a examinat repolarizarea cardiacă în timpul hipoglicemiei la pacienţi cu DZ tip 1, cu şi fără neuropatie autonomă, şi s-a demonstrat alungirea intervalului QTc în timpul hipoglicemiei la ambele categorii, sugerând că nu disfuncţia autonomă contribuie la alungirea QTc indusă de hipoglicemie la pacienţii cu DZ tip 1. S-a mai demonstrat că pretratamentul cu beta-blocante selective previne repolarizarea cardiacă anormală în timpul hipoglicemiei experimentale, astfel că ar putea reprezenta un posibil tratament la pacienţii identificaţi cu risc. [31, 63]

Moartea subită la pacienţii diabetici tineri a fost explicată de hipoglicemia nocturnă, ce poate determina aritmii cardiace secundare repolarizării cardiace anormale din timpul episoadelor de hipoglicemie. Comparaţia între efectul insulinei umane solubile şi a unui analog de insulină cu acţiune rapidă, insulina aspart, a relevat că cele 2 preparate au efecte similare asupra modificărilor repolarizării cardiace induse de hipoglicemie, probabil deoarece efectele ambelor tipuri de insulină asupra răspunsului simpato-adrenergic şi asupra concentraţiei de potasiu sunt identice. [64]

Infarctul acut de miocard a fost citat în literatură şi ca o complicaţie a intoxicaţiei acute prin administrare de insulină în scop suicidar, la persoane tinere non-diabetice, fără factori de risc cardio-vasculari. După administrarea unor doze masive de insulină (1500 unităţi) la un pacient non-diabetic s-a înregistrat hipoglicemie severă, hiperinsulinemie,

Scanned with OKEN Scanner

modificări electrocardiografice, ecocardiografice şi creşterea troponinei T sugestive pentru infarct acut de miocard. Angiografia coronariană şi scintigrafia miocardică au evidenţiat o zonă întinsă de necroză miocardică, în ciuda unei circulaţii coronariene intacte. Se pare că un spasm coronarian tranzitor indus de hiperinsulinemia severă a contribuit la patogeneza infarctului. [34, 49]

Reacţia endocrino-metabolică este îndreptată în direcţia restabilirii concentraţiei normale a glucozei, care necesită aproximativ 90-120 minute de la scăderea acută a glicemiei. În această perioadă se realizează o creştere a debitului hepatic de glucoză peste valorile bazale, însoţită de o diminuare a utilizării sale periferice. Creşterea debitului hepatic de glucoză se datoreşte efectului de stimulare al glicogenolizei şi ulterior al gluconeogenezei. Scăderea utilizării periferice a glucozei se datoreşte modificării receptorilor periferici al insulinei, prin fenomenul „down".[51]

Tabel II.7. Efectul hipoglicemiei asupra creierului [25]

Metabolism cerebral	Modificări EEG	Fluxul sanguin cerebral
Inhibiţia sintezei proteice neuronale; Distrugerea membranelor lipidice; Alterarea eliberării neurotransmiţătorilor; Scăderea precoce a metabolismului glucozei; Utilizarea surselor alternative de energie pentru metabolismul cerebral; Iniţial menţinerea metabolismului cerebral aerob; tardiv scăderea metabolismului cerebral aerob; Necroză neuronală selectivă; Moartea neuronală.	Unde cerebrale lente; Convulsii; Suprimarea acceselor; „Tăcere" electrică.	Creşterea fluxului sanguin cerebral; Ulterior hipoperfuzie cerebrală.

În plus faţă de răspunsul hormonilor de contrareglare, activarea sistemului nervos autonom în timpul hipoglicemiei stimulează producţia de glucoză de către rinichi, ceea ce reprezintă o componentă adiţională importantă a organismului uman în apărarea împotriva hipoglicemiei.[11]

II.3. Cauzele neuroglicopeniei.

Principala cauză a neuroglicopeniei este scăderea concentraţiei glucozei în spaţiul extracelular. Limita inferioară, dincolo de care se instalează simptomele, variază mult de la individ la individ, fiind mai scăzută la tineri (între 30 şi 50 mg/dl) şi mai crescută la vârstnici (între 40 şi 60 mg/dl). Sensibilitatea cerebrală la scăderea glicemică este mai mare la anumite persoane, de exemplu la cei cu insuficienţă hipofizară sau corticosuprarenală. Alte persoane, pot tolera scăderi mari ale glicemiei, sub 30 mg/dl, fără semne de neuroglicopenie. Se presupune că rezistenţa cerebrală la valorile glicemice scăzute se datoreşte capacităţii de a utiliza în scop energetic alţi carburanţi decât glucoza, în primul rând corpii cetonici.

În afara pătrunderii unei cantităţi scăzute de glucoză în celulele cerebrale, în unele situaţii (de exemplu intoxicaţia cu salicilaţi), se poate înregistra o blocare parţială a utilizării sale. O astfel de blocare se poate datora interferenţei competitive între glucoză

Scanned with OKEN Scanner

şi analogul său, 2-deoxiglucoza, care experimental, poate induce „hipoglicemii" în prezenţa unor valori glicemice chiar crescute. În plus, inhibiţia enzimelor implicate în metabolismul glucozei de către metaboliţii altor substraturi (cum ar fi galactoza-1-fosfat), poate de asemenea media apariţia semnelor de neuroglicopenie.[51]

Studiile efectuate au demonstrat că în timpul unei hipoglicemii acute induse insulinic creşte extracţia fracţionată a glucozei la nivel cerebral, hiperinsulinemia nemodificând extracţia fracţionată a glucozei de către creier. Disponibilitatea crescută a aminoacizilor (lactic, piruvic) nu are ca rezultat preluarea lor mai mare la nivel cerebral în cursul hipoglicemiei, glucoza rămânând substratul major al metabolismului cerebral în cursul hipoglicemiei.[80]

Un rol adiţional în mecanismul neuroglicopeniant este reprezentat de circulaţia cerebrală. O scădere a fluxului sanguin cerebral, înseamnă o scădere în paralel şi a aportului de glucoză, explicând de ce la persoanele vârstnice, pragul biochimic al neuroglicopeniei este mai crescut decât la persoanele tinere.

Tot un rol indirect în aportul de glucoză în sistemul cerebral îl are bariera hematoencefalică, a cărei permeabilitate pentru glucoză intervine în anumite circumstanţe cum ar fi meningitele.

Instalarea unei hipoglicemii se caracterizează printr-o depleţie tisulară marcată a stocurilor de glicogen şi glucoză, precum şi de reducerea concentraţiei de piruvat şi lactat. Aceste modificări se înregistrează la scăderi glicemice atingând 3 μMol/l, când concentraţia intracelulară a glucozei se apropie de zero. Modificările diferiţior metaboliţi ai căii glicolitice şi ai ciclului Krebs sunt destul de caracteristice şi din ce în ce mai pronunţate pe măsura progresiei comei dintr-un stadiu mai superficial în altul mai profund.

Metabolismul aminoacizilor suferă modificări importante, datorită posibilităţii lor de a intra în calea oxidativă, după prealabilă dezaminare. Aşa se explică scăderea concentraţiei tisulare a unor aminoacizi (glutamat, alanină, acid gama-aminobutiric), paralel cu creşterea concentraţiei de amoniu liber. Creşte de asemeni aspartatul. Creşterea importantă a amoniului ridică problema participării sale în includerea simptomatologiei, deşi acumularea lui cerebrală pare să preceadă instalarea comei.

Metabolismul energetic cerebral apreciat prin determinarea compuşilor macroergici (ATP, ADP, GTP şi fosfocreatina) indică, în perioada de comă constituită, asociată cu încetarea activităţii electrice, o scădere marcată (până la 23% din normal). Ea se însoţeşte de depolarizarea membranelor cerebrale, care explică creşterea marcată a potasiului intracelular eliberat din celule. Dacă iniţial procesul este reversibil, eliberarea ulterioară, înregistrată odată cu încetarea activităţii EEG, pare ireversibilă. Variaţiile Ca^{2+}, Na^{+} şi Cl^{-} sunt în sens opus (pătrund în celulă), antrenând odată cu ei şi o deplasare echivalentă de apă. În ciuda acestor deplasări intracelulare de ioni şi de apă, edemul cerebral se înregistrează într-o măsură mai mică decât ne-am aştepta, datorită absenţei paralele a acidozei.

O mare parte din manifestările clinice ale comei hipoglicemice sunt datorate alterării marcate a sintezei şi eliberării neurotransmiţătorilor şi în primul rând a acetilcolinei. Creşterea marcată a aspartatului (aminoacid excitator), scăderea marcată a glutamatului şi GABA (aminoacid inhibitor), asociată cu creşterea amoniemiei intracerebrale, toate modifică profund transmisia sinaptică indispensabilă susţinerii funcţiilor nervoase fundamentale.[51]

Scanned with OKEN Scanner

Deşi datele morfopatologice anterioare au sugerat că injuria neuronală cazată de coma hipoglicemică este de tip necrotic, studii recente au demonstrat că afectarea neuronală după coma hipoglicemică are unele caractere de apoptoză.[57]

II.3.1. Efectele hipoglicemiei acute asupra funcţiei şi activării cerebrale în studiile de rezonanţă magnetică.

Creierul este în mod normal dependent de glucoză pentru metabolismul oxidativ şi pentru a funcţiona normal. Hipoglicemia acută iatrogenă, ca rezultat al excesului de insulină în tratamentul diabetului de tip 1, poate cauza disfuncţii cognitive semnificative clinic. La persoanele sănătoase, aceste disfuncţii cognitive hipoglicemice nu apar. Mecanismele endogene de contrareglare sunt activate ca răspuns la o scădere mică a nivelului glucozei sanguine, prevenind o hipoglicemie mai profundă. La diabetici, imposibilitatea de a reduce nivelul insulinei circulante, eşecul răspunsului glucagonic, însoţite uneori de răspuns deficient al sistemului nervos autonom şi adrenergic, poate permite scăderea nivelului glucozei plasmatice la valori la care apar perturbări ale funcţiilor cognitive, de la o încetinire uşoară a timpilor de reacţie până la comă.

O varietate de măsurători a funcţiilor cognitive au fost utilizate în investigarea răspunsului creierului la hipoglicemie acută şi acestea arată o susceptibilitate diferită la hipoglicemie. La sănătoşi, activarea autonomă survine când nivelul glucozei plasmatice arteriale este de 3.0-3.6 mmol/l. Alegerea timpilor de reacţie şi efectuarea testelor de interferenţă Stroop devin mai încetinite la aproximativ 3 mmol/l; memoria pe termen scurt se deteriorează la 2.5 mmol/l; tastarea cu degetele, o sarcină motorie simplă, încetineşte la 2.3 mmol/l. Nivelul glicemic la care unele funcţii cerebrale se alterează, cum ar fi activarea răspunsului de contrareglare autonom (o acţiune hipotalamică) sau deteriorarea performanţei la testele Stroop şi de memorie se poate schimba în funcţie de episoadele de hiper- sau hipoglicemie preexistente, cu glicemie plasmatică mai mare sau respectiv mai mică. Aceste modificări pot determina, la pacienţii diabetici cu experienţă anterioară de hipoglicemie, un risc mai mare pentru hipoglicemie severă, fără simptome de avertizare a hipoglicemiei.

Rezonanţa magnetică funcţională (fMRI) detectează modificările regionale în starea de oxigenare a creierului în timpul efectuării unei anumite activităţi. Aceasta permite explorarea mecanismelor fiziologice responsabile de disfuncţiile cognitive din timpul hipoglicemiei.

S-a realizat un studiu pe 8 voluntari sănătoşi dreptaci, care au efectuat un set de teste cognitive:

1. **tastare cu vârful degetelor** (TD), când subiectul a apăsat repetat un buton poziţionat confortabil sub mâna dreaptă, cât de repede posibil în 30 de secunde, ca răspuns la schimbarea ecranului computerului de la roşu la verde, urmată apoi de o pauză de 30 secunde; testul a dutrat 5 minute şi s-a înregistrat numărul de răspunsuri pe unitatea de timp.
2. **timpul de reacţie simplă** (TRS), când i-au fost prezentate subiectului 4 simboluri ovale aranjate în formă de cruce pe un ecran. Când un singur oval a fost luminat, subiectul a mişcat un joystick în direcţia simbolului indicat, apoi a readus joystick-ul în poziţia de repaus. Acelaşi oval a fost iluminat intermitent timp de 30 secunde, urmând apoi o pauză de 30 secunde, secvenţa repetându-se cu diferite

Scanned with OKEN Scanner

simboluri timp de 5 minute. Timpul de reacţie a fost înregistrat pentru fiecare mişcare a joystick-ului.

3. **timpul de reacţie la 4 opţiuni** (TRO) a fost un test similar cu TRS, dar stimulii vizuali au fost impredictibili, apărând aleator în una din cele 4 poziţii. Subiectul a răspuns prin mişcarea joystick-ului spre poziţia corespunzătoare, înregistrându-se timpul şi acurateţea fiecărui răspuns.

Aceste trei activităţi s-au efectuat ca un set, cu 5 minute pauză între fiecare. După ce primul set a fost efectuat, subiectul s-a odihnit 15 minute, după care s-a efectuat al doilea set. Aceste teste s-au efectuat de două ori în timpul scanării creierului prin rezonanţă magnetică funcţională, dependentă de nivelul oxigenului sanguin (DNOS), în două situaţii diferite. În prima situaţie, testele s-au efectuat de două ori în condiţii similare, când nivelul glucozei plasmatice a fost menţinut permanent la nivel de 5 mmol/l (euglicemie), iar în cealaltă situaţie, testele s-au efectuat de 2 ori, în condiţii de euglicemie, apoi de hipoglicemie, când glucoza plasmatică a fost scăzută la 2,5 mmol/l. Realizarea sarcinilor a avut ca rezultat hărţi de activare cerebrală specifice fiecărui grup. În timpul hipoglicemiei, TD este încetinită, cu scăderea activării DNOS în cortexul premotor drept şi suplimentar în aria motorie şi hipocampusul stâng şi cu creşterea activării DNOS în cerebelul stâng şi polul frontal drept. Deşi nu au existat modificări semnificative ale TRS, activarea DNOS a fost redusă în cerebelul drept şi cortexul vizual. TRO s-a deteriorat, cu reducerea activării DNOS în sistemele motor şi vizual, dar cu creşterea semnalului DNOS într-o zonă mare a cortexului asociat parietal stâng, o regiune implicată în planificare.

Hipoglicemia afectează funcţiile cerebrale simple şi este asociată cu reducerea localizată a activităţii cerebrale, specifică fiecărei acţiuni (sarcini). Pentru o sarcină cu o încărcare cognitivă mai mare, creşterea semnalului DNOS în ariile de planificare este compatibilă cu recrutarea unor regiuni cerebrale în încercarea de a limita disfuncţiile cerebrale.

Acest studiu demonstrează că efectul hipoglicemiei acute asupra creierului uman este specific fiecărei activităţi şi regiuni cerebrale. Investigarea ulterioară a acestor mecanisme va ajuta la dezvoltarea unor strategii raţionale de tratament pentru a limita disfuncţiile corticale în timpul hipoglicemiei acute iatrogene.[65]

S-a demonstrat prin rezonanţă magnetică nucleară topografia leziunilor cerebrale induse de hipoglicemie în regiunea cortexului parieto-occipital bilateral şi la nivelul substanţei albe subcorticale, topografie ce este similară şi în cazul hiperglicemiei severe, ceea ce sugerează o vulnerabilitate cerebrală regională similară în cazul diverselor alterări ale metabolismului glucozei. De asemenea predilecţia cerebrală posterioară pentru aceste leziuni este similară, atât în hipoglicemie, cât şi în hiperglicemie. [19]

II.4. Rolul ficatului în metabolismul glucidic

Homeostazia glicemică este rezultatul echilibrului extrem de sensibil existent între aportul, producţia de glucoză şi consumul periferic al acesteia. Ficatul ocupă un rol central în menţinerea feedback-ului glicemic, ca organ-ţintă pentru insulină şi ca producător de glucoză, în absenţa aportului fiziologic de hrană sau în condiţii patologice.

Una din cele mai importante funcţii ale ficatului şi cea mai veche cunoscută (Claude Bernard) este funcţia glicogenică, care constă în aprovizionarea sângelui cu

Scanned with OKEN Scanner

glucoză la o concentraţie constantă şi suficientă pentru nevoile organelor (în jur de 225 g/zi).[13]

Metabolismul glucidic este influenţat pe mai multe căi la nivel hepatic, aici având loc:

- depunerea glicogenului;
- conversia galactozei şi fructozei în glucoză;
- formarea glucozei din produşi neglucidici;
- formarea altor produşi de metabolism;
- eliberarea energiei pentru sinteze (de lipoproteine, glicoproteine, polizaharide, proteine proprii şi proteine plasmatice, acizi uronici, acizi biliari etc.);
- detoxifierea unor produşi endogeni şi exogeni.

Ficatul este cel mai important organ cu rol în menţinerea constantă a glicemiei la valori de 100 mg/dl. La nivelul ficatului ajung prin vena portă glucoză, fructoză, manoză şi galactoză, iar acesta eliberează în venele suprahepatice numai glucoză.

Depunerea glucozei sub formă de glicogen în ficat asigură atât îndepărtarea excesului de glucoză, cât şi restabilirea nivelului normal al glicemiei când acesta scade.[28] Cu excepţia glucozei care circulă în vena portă şi care în parte este determinată de absorbţia intestinală a hidraţilor de carbon, glucoza prezentă în sistemul circulator şi care ajunge în celulă prin intermediul spaţiilor interstiţiale este de origine exclusiv hepatică. La nivelul organelor în special al ţesutului muscular există o cantitate apreciabilă de glicogen, care poate furniza glucoză pentru metabolismul celulelor respective, dar care nu poate fi eliberată în circulaţie pentru menţinerea constantă a glicemiei. Rinichiul poate de asemenea furniza o anumită cantitate de glucoză, dar singurul organ care menţine constant nivelul glucozei sanguine este ficatul. Singurele organe care conţin fosfataza ce permite scindarea glucozo-6-fosfatului (G-6-P) în glucoză liberă, transportabilă în circulaţie şi fosfat anorganic (Pi) sunt ficatul şi rinichiul. Cantitatea de glucoză prezentă ca atare la nivelul ficatului este destul de mică, astfel că, fără un aport continuu exogen şi endogen, glicemia nu ar putea fi menţinută în limite normale. Aportul exogen de glucide nu este suficient deoarece este discontinuu şi frecvent disproporţionat în raport cu necesitatea menţinerii constante a glucozei sanguine. Astfel, la nivelul ficatului s-au creat o serie de mecanisme care permit organismului, pentru o perioadă de timp, independenţa faţă de aportul exogen. Aceste mecanisme sunt:

a) **Glicogenogeneza** – compensează aportul exogen discontinuu de glucoză, aceasta fiind stocată sub formă de rezervă rapid metabolizabilă, care apoi poate furniza glucoza necesară menţinerii constante a glicemiei. Glicogenul se găseşte practic în toate celulele din organism, cantităţile cele mai mari fiind întâlnite la nivelul ţesutului muscular (250 g) şi ficatului (100 g). Turnover-ul extrem de rapid al glicogenului hepatic este explicabil prin rolul său funcţional deosebit (reprezintă o rezervă centrală disponibilă pentru toate organele). Câteva ore după un prânz bogat în glucide, ficatul se îmbogăţeşte progresiv în glicogen. Sinteza sa începe la 30 minute, fiind maximă la 4 ore. Glicogenul ia naştere din patru surse: glucoza alimentară; produşii metabolismului glucidelor; proteine; lipide.

b) **Gluconeogeneza** – compensează aportul insuficient de glucide din alimentaţie, permiţând sinteza endogenă de glucoză din materiale neglucidice (lipide, proteine), sinteză posibilă datorită interconexiunilor existente între cele trei metabolisme:

Scanned with OKEN Scanner

glucidic, protidic şi lipidic (fig.II.1). Aceste mecanisme au ca etapă finală la nivelul ficatului formarea de glicogen.[59]

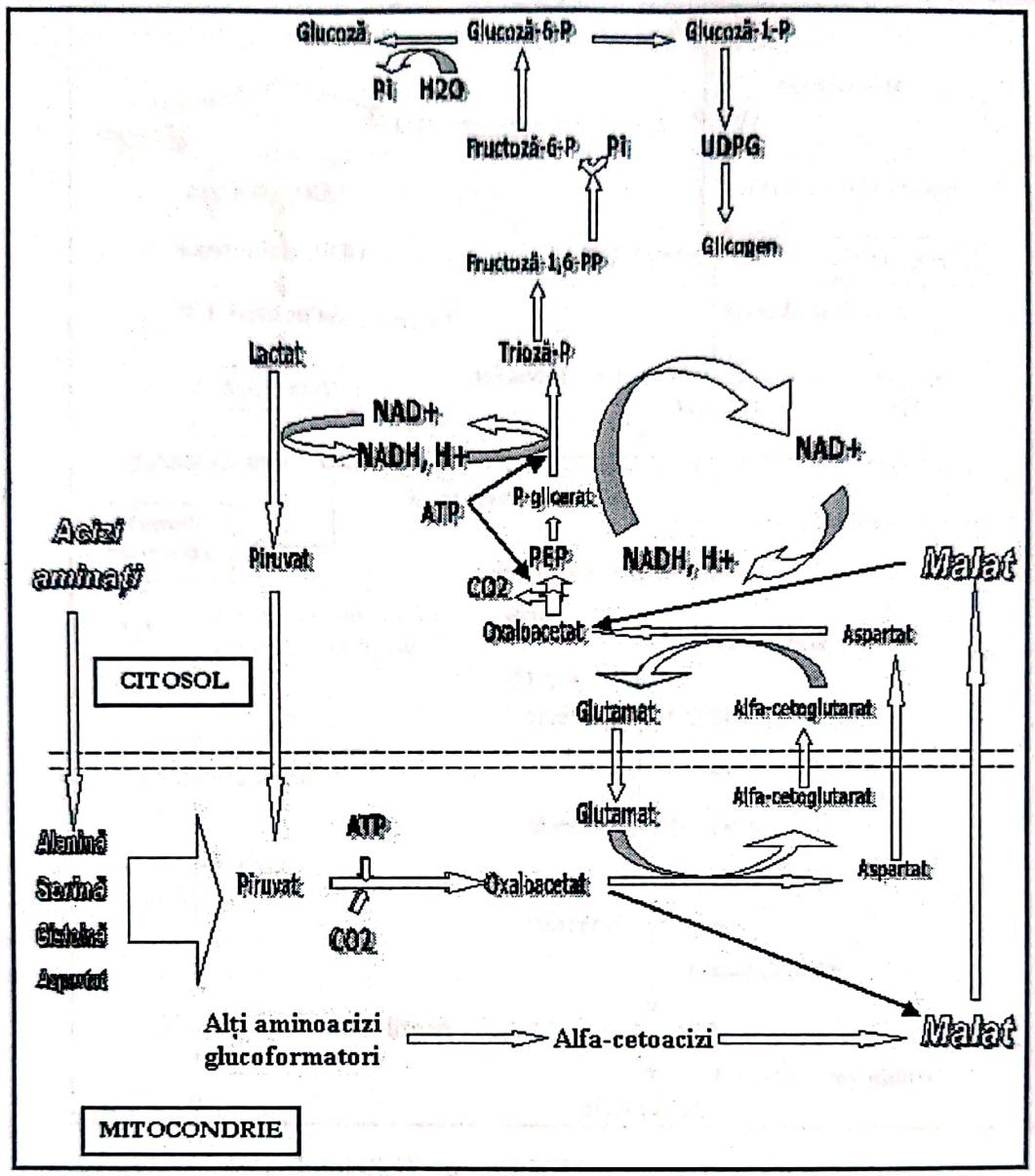


Fig.II.1. Gluconeogeneza plecând de la lactat şi acizii aminaţi (modificat după [13])

II.4.1. Catabolismul glucidelor

1). Catabolismul glucozei (glicoliza)

Glucoza poate fi metabolizată în ficat pe mai multe căi: - 90% pe cale indirectă, prin ciclul EMBDEN-MEYERHOFF-PARNAS şi ciclul KREBS; - 8% pe cale directă, prin ciclul hexozomonofosfat; - 2% pe calea glucuronică.

A. Ciclul EMBDEN-MEYERHOFF-PARNAS sau glicoliza anaerobă, este calea cea mai importantă de catabolizare anaerobă a glucozei în ficat. Este constituit din reacţii anaerobe reversibile , ce au loc în citosolul hepatocitelor, prin care glucoza e degradată incomplet până la acid piruvic sau acid lactic, cu degajarea unei cantităţi de

Scanned with OKEN Scanner

energie necesare sintezei a două molecule de ATP. Obişnuit, acest ciclu e premergător degradării oxidative a glucozei în ciclul KREBS.[28]

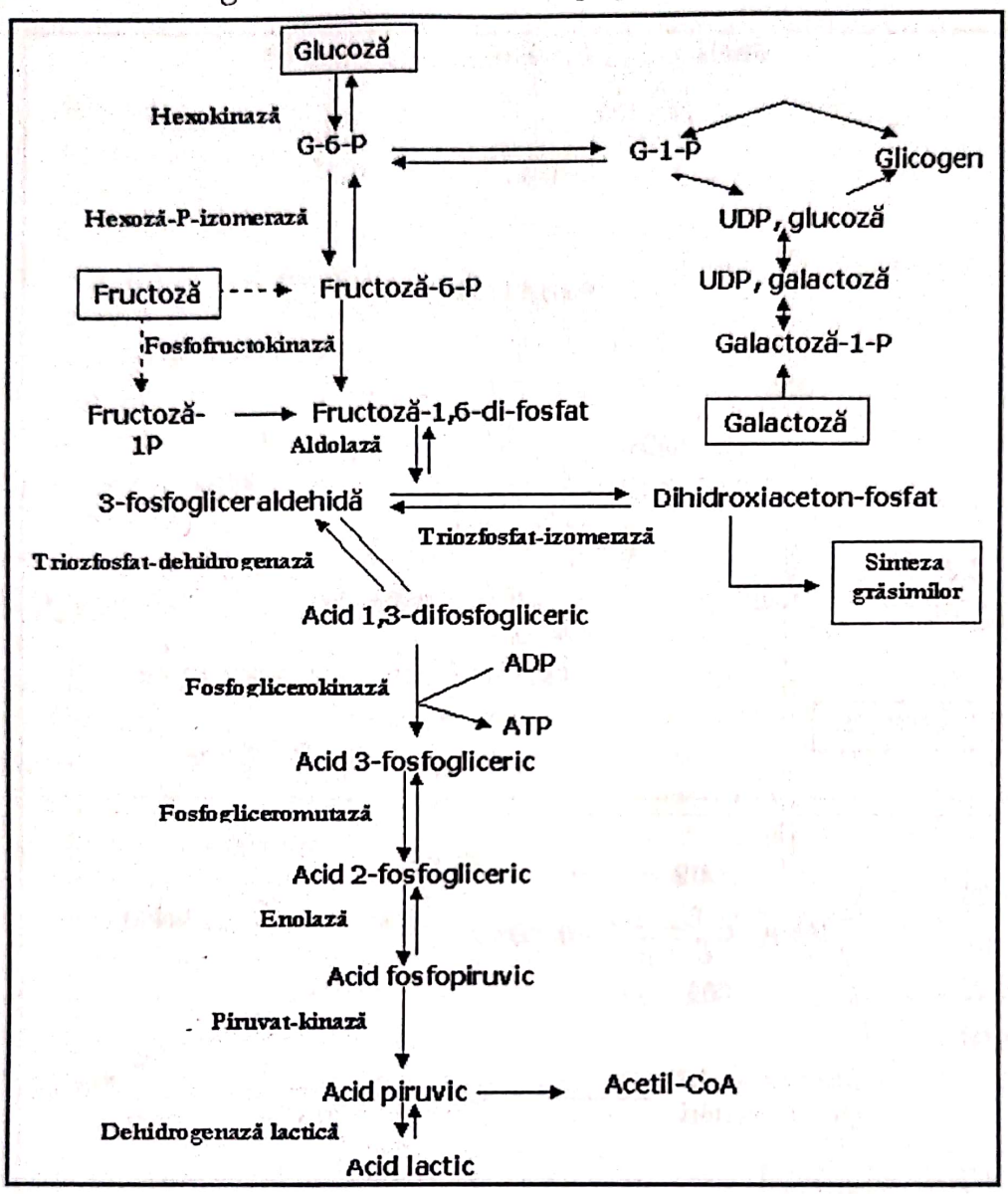


Fig.II.2. Glicoliza (EMBDEN-MEYERHOFF) [13]

Acidul piruvic este o substanţă foarte activă care se găseşte la o "răscruce" metabolică:

⇒ prin reducere se transformă în acid lactic;
⇒ prin transaminare furnizează alanină;
⇒ prin carboxilare furnizează oxaloacetat, compus-cheie al ciclului KREBS;
⇒ prin decarboxilare furnizează acetil-CoA, care poate fi utilizată în două moduri:

- oxidată în CO2 şi H2O în ciclul KREBS şi în acest proces produce energie;
- transformată în AG, ceea ce constituie destinaţia principală.

Decarboxilarea necesită prezenţa tiamin-pirofosfatului (cocarboxilază), acidului lipoic şi a ionilor de Mg şi Mn; când aceste elemente diferite lipsesc, acidul piruvic se

Scanned with OKEN Scanner

acumulează în sânge, alături de alţi metaboliţi anormali, acetoina şi 2-3-butilenglicol, substanţe narcotice care au fost găsite în exces în sânge în timpul comei din hepatitele acute (virale, toxice). Această reacţie de decarboxilare leagă îndeaproape metabolismul glucidic de cel lipidic, în vreme ce acetil-CoA poate sintetiza AG.[13, 43]

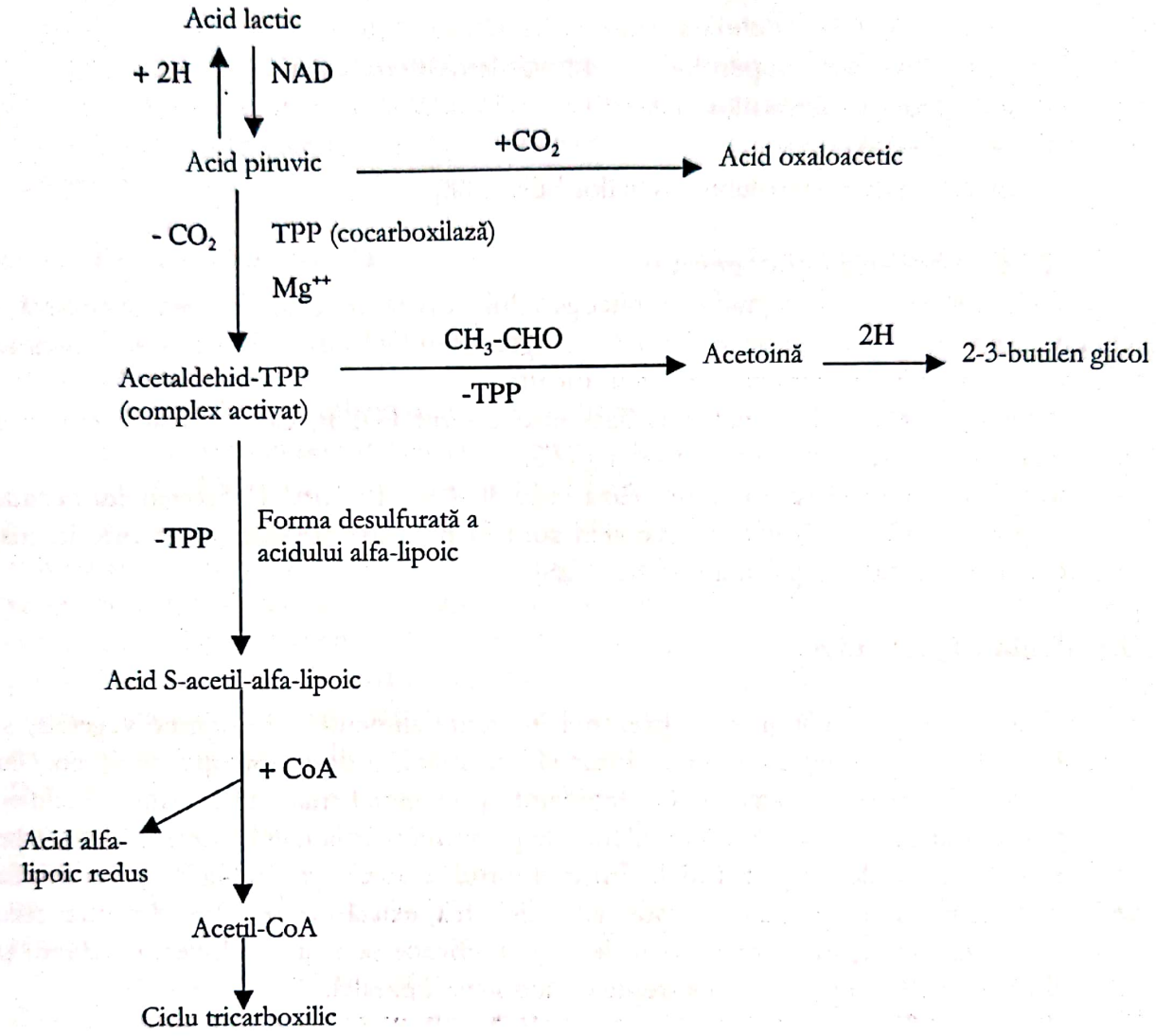


Fig. II.3. Metabolismul acidului lactic şi acidului piruvic. Vertical, calea normală; orizontal, calea anormală semnalată de THOLEN în cursul diferitelor stări comatoase în special comele hepatice endogene.[13]

B. Ciclul KREBS (ciclul acizilor tricarboxilici sau ciclul acidului citric) este o cale metabolică comună pentru oxidarea glucidelor, AG şi AA, cu sediul în mitocondrii. Produsul terminal al glicolizei anaerobe, acidul piruvic, prin decarboxilare oxidativă se transformă în acetil-CoA. Aceasta poate fi oxidată în final în CO_2 şi H_2O. Majoritatea energiei produsă în cursul acestei etape finale a procesului oxidativ e încorporată în ATP de lanţul respirator mitocondrial.[28]

C.Ciclul hexozomonofosfat sau pentozofosfat este o cale derivată directă de oxidare a glucozei, descrisă de Dickens şi Horecker, plecând de la descoperirea lui Warburg privind G-6-P-dehidrogenaza (G-6-P-DH) şi NADP. Ciclul porneşte de la

Scanned with OKEN Scanner

hexozo-6-fosfat (G-6-P) care, prin reacţii succesive (o etapă oxidativă şi una neoxidativă), dă naştere mai multor pentoze şi NADPH.

G-6-P este capabilă să reducă $NADP^+$ în NADPH. Această reacţie joacă un rol important datorită funcţiilor multiple ale NADPH, donator de H^+ necesar unor numeroşi compuşi:

- reducerea glutationului oxidat;
- formarea ionului superoxid (în timpul detoxifierii hepatice);
- hidroxilarea compuşilor ciclici;
- biosinteza AG;
- biosinteza colesterolului şi acizilor biliari.[28]

2). Catabolismul glicogenului

Glicogenoliza sau degradarea glicogenului constă în desprinderea succesivă a unităţilor glicozil din lanţurile exterioare ale glicogenului, sub acţiunea a trei enzime: fosforilaza, transferaza şi enzima de deramificaţie.

Produsul principal al glicogenolizei este esterul G-1-P, care sub acţiunea unei izomeraze este convertit în ester G-6-P (fig.II.2.).

Prin glicogenoliză se poate mobiliza între 30-40% din totalul glicogenului hepatic sau mai puţin, dacă depozitele de glicogen sunt în prealabil scăzute (efort fizic intens, frig, inaniţie, denutriţie, hepatopatii severe).[28]

II.5. Reglarea glicemiei

Datorită disponibilităţii sale (prezentă în toate alimentele de origine vegetală) şi proprietăţilor sale (moleculă simplă, difuzibilitate mare, ardere aproape completă, cu deşeuri uşor eliminabile), glucoza (G) reprezintă principalul material nutritiv al celulei. Viaţa şi activitatea acestora sunt dependente de prezenţa permanentă a G în concentraţie constantă în lichidele organismului. Între aportul exogen şi endogen şi utilizarea periferică, continuă şi variabilă în raport cu activitatea, există un echilibru dinamic, ceea ce a impus dezvoltarea unui mecanism de reglare eficace pentru combaterea creşterii şi scăderii glicemiei. El implică două sisteme ce acţionează paralel.

II.5.1. Autoreglarea fizico-chimică

Are ca substrat, pe de o parte legile osmozei (schimb rapid între G intravasculară şi cea din lichidul interstiţial), iar pe de altă parte, capacitatea ficatului de a trimite în circulaţie cantitatea de glucoză necesară asigurării constanţei glicemice, indispensabilă activităţii metabolice periferice.

Originea acestei G poate fi exogenă (alimentară) sau endogenă (glicogenoliză şi gluconeogeneză). Producţia hepatică de G a unui subiect în post este de 132 mg/minut.

Importanţa autoreglării chimice este demonstrată de faptul că la animalul hipofizectomizat şi pancreatectomizat, în condiţii bazale de viaţă, cu un anumit regim alimentar, ea asigură un nivel glicemic constant.

Rolul central al ficatului în autoreglarea glicemică a fost demonstrat de CLAUDE BERNARD care a arătat că:

Scanned with OKEN Scanner

1. Cantitatea de glucoză care părăseşte ficatul e mai mare decât cea din sângele portal, în absenţa unei absorbţii intestinale a glucozei.
2. Înlăturarea glucozei din ficat prin spălare cu p.i.v. cu apă rece e urmată de reapariţia ei după câteva ore.

MANN şi MAGATH au demonstrat că după hepatectomie totală, glicemia scade progresiv, prima oră mai lent, în următoarele mai rapid, astfel că după 4 -5 ore ajunge la 40 mg/dl, urmată de crize convulsive şi exitus după 2 ore. Accidentele convulsive pot fi prevenite prin administrarea de glucoză, permiţând o supravieţuire de încă 24 ore, după care decesul se produce brutal, prin intoxicaţie, datorită suprimării celorlalte funcţii ale ficatului.[59]

II.5.2. Reglarea hormonală

Presupune intervenţia a două sisteme antagoniste, unul hipoglicemiant şi unul hiperglicemiant.

1) Sistemul hipoglicemiant este reprezentat mai ales de insulină (INS). Locul pe care-l ocupă hormonii sexuali este accesoriu şi cel al epifizei încă puţin cunoscut.

INSULINA este evident, hormonul care luptă împotriva tuturor tendinţelor de hiperglicemie şi care permite utilizarea normală a glucidelor. Unul din efectele sale indiscutabile este de a stimula sinteza şi stocarea glicogenului în ficat şi muşchi. INS favorizează transferul G din spaţiul extracelular în spaţiul intracelular. Ea activează glucokinaza, favorizând chiar şi sinteza acelui compus esenţial care e G-6-P, în vreme ce plecând de la acesta, G poate împrumuta calea glicogenezei, sau dimpotrivă, să fie utilizată (catabolizată) pe cale aerobă sau anaerobă. INS va inhiba neoglucogeneza, reducând atât eliberarea hepatică a G, stimulând atât lipogeneza cât şi proteinogeneza. INS inhibă şi glicogenoliza, proteoliza, lipoliza şi cetogeneza, stimulând glicoliza şi glicogenogeneza. Secreţia INS pare a fi esenţial autoreglată de variaţiile valorilor glicemice în artera pancreatică, dar un control nervos al acestei reglări intervine, fără nici un dubiu, în perioadele critice (parasimpaticul stimulează secreţia şi simpaticul inhibă secreţia).[17, 24, 59]

Stimulul fiziologic al secreţiei de INS este reprezentat de G. În afara G, secreţia de INS mai este stimulată de toate hexozele metabolizabile, de pentoze, arginină, iar farmacologic de sulfonilureice. G acţionează asupra unui receptor al membranei celulare beta-pancreatice, denumit unitatea de recunoaştere a glucozei şi identificat recent ca receptor GLUT 2. Amploarea răspunsului secretor este direct proporţională cu intensitatea stimulului. Mecanismul intim al secreţiei de INS stimulată de G este cel de control al potenţialului de membrană al celulelor beta. În absenţa stimulării prin G, potenţialul de membrană este de – 60-70 mV. În prezenţa unei concentraţii stimulatoare de G, potenţialul de membrană creşte lent până la –50-70 mV. Potenţialul de membrană în repaus este guvernat de conductanţa prin canalele de potasiu ATP-senzitive. Închiderea acestor canale duce la depolarizarea celulei şi la influxul de calciu ionic prin canalele de calciu voltaj-dependente (VDCC). Creşterea calciului citosolic iniţiază secreţia de INS şi în acelaşi timp deschide canalele de potasiu activate de calciu, iniţiind efluxul de potasiu şi inactivarea canalelor de calciu, cu repolarizarea celulei.

Celula beta-pancreatică este unică prin faptul că depolarizarea celulară este controlată direct prin reducerea permeabilităţii pentru potasiu, prin canalul de potasiu

Scanned with OKEN Scanner

ATP-sensibil, în timp ce la alte celule depolarizarea se face prin creşterea permeabilităţii pentru alţi ioni, de exemplu pentru sodiu.

Calciul este primul mesager secundar care modulează secreţia de INS. Alături de ionii de calciu participă cAMP, creşterea acestuia intermediind creşterea influxului de calciu prin canalele de calciu voltaj-dependente. Alţi mediatori implicaţi sunt inozitolfosfatul şi proteinkinaza C, activată în timpul metabolismului fosfoinozitidelor. În prezenţa mediatorilor secunzi menţionaţi, granulele mature de INS se deplasează spre suprafaţa celulei beta, ataşate unui sistem de microtubuli prevăzut cu cili vibratori. Ajunse la suprafaţa celulei, sunt expulzate în lichidul extracelular printr-un proces de emiocitoză (exocitoză). Secreţia de INS stimulată de G are caracter bifazic: o eliberare precoce, cu un vîrf atins în 5-7 minute, urmat de o scădere rapidă şi o eliberare întârziată, cu vârf maxim în 20 minute şi scădere continuă, până la încetarea stimulării.[17]

Mecanismele intime prin care INS îşi exercită acţiunea sunt:

⇒ inhibiţia transcripţiei genetice pentru proteinele de legare a factorilor de creştere " insulin-like " (IGF), pentru glucagon şi pentru fosfo-enol-piruvat-carboxikinaza;

⇒ stimularea transcripţiei genetice pentru piruvat-kinază, glucokinază, gliceraldehid-fosfat-dehidrogenază;

⇒ activarea enzimelor piruvat-dehidrogenază, acetil-CoA-carboxilaza, glicogen-sintetaza;

⇒ inactivarea enzimelor triacil-glicerol-lipaza, fosforil-kinaza, fosforilaza;

⇒ translocarea proteică pentru receptorii de insulină, transportorii de glucoză, receptorii IGF II;

⇒ stimularea sintezei proteice în muşchi, ţesut adipos, ficat;

⇒ stimularea transportului pentru G, AA şi ioni.[23, 58]

Magnitudinea efectului biologic al insulinei depinde de: natura insulinei, legarea sa la receptorul specific şi evenimentele moleculare consecutive legării la receptor.

O achiziţie recentă în explicarea acţiunii INS la nivel celular o reprezintă descrierea transportorilor de glucoză (GLUT) de la nivelul membranei celulare. Dintre aceştia, importanţi în procesele metabolice hepatice sunt:

♦ transportorul GLUT 2, de tip hepatic, care se găseşte şi la nivelul celulelor β-pancreatice; se pare că reprezintă o componentă a sistemului β-pancreatic de detectare a nivelului glicemic (senzor de glucoză), modulând secreţia de INS la stimulul fiziologic reprezentat de G; este implicat şi în eliberarea glucozei din ficat în timpul postului;

♦ transportorul GLUT 4, sensibil la INS, din ţesutul muscular, cord şi ţesutul adipos; translocarea lui e legată de INS, jucând un rol important în acţiunea acesteia la nivelul celulelor periferice.

În absenţa INS, GLUT 4 e prezent la nivelul structurilor tubulo-veziculare intracelulare. Sub acţiunea INS creşte procesul de exocitoză, veziculele cu GLUT 4 fuzionând cu membrana plasmatică; insulinorezistenţa poate fi explicată prin pierderea GLUT 4 la nivel celular sau prin scăderea translocării lui la nivelul membranei plasmatice; GLUT 4 poate suferi un proces de "down regulation" responsabil de insulinorezistenţa apărută la administrarea cronică a INS exogene.

♦ transportorul GLUT 7 este transportorul de glucoză de la nivel microzomal

Scanned with OKEN Scanner

hepatic, responsabil de transportul glucozei rezultată din procesul de gluconeogeneză şi glicogenoliză, etapa finală a proceselor fiind scindarea G-6-P în G, sub acţiunea G-6-fosfatazei, enzimă prezentă în lumenul reticulului endoplasmic. Deci pentru a părăsi ficatul, G trebuie mai întâi să părăsească reticulul endoplasmic, traversând membrana acestuia, prevăzută cu transportori tip GLUT7.

♦ transportorul GLUT 3 şi 1 se află în proporţie mică la nivel hepatic. Activitatea GLUT creşte ca răspuns la hipoglicemie acută, iar expresia GLUT 1 creşte ca răspuns la hipoglicemie prelungită. GLUT 1 funcţionează ca fixator de glucoză în ţesuturile adulte şi este transportorul de glucoză predominant în ţesuturile embrionare şi fetale. După o săptămână de hipoglicemie, este stimulată inducerea unor transportori adiţionali GLUT 3 în creier, care pot suporta menţinerea utilizării glucozei la nivelul necesar.[17, 18, 24, 72] Degradarea INS are loc în proporţie de 50% în ficat, restul în rinichi (participarea ţesutului muscular şi adipos fiind nesigură). Ficatul este sediul major al degradării insulinei, care presupune iniţial legarea de receptorii hepatici specifici, internalizarea complexului INS-receptor, degradarea INS sub acţiunea proteazelor din citosol şi reciclarea receptorilor. Numărul şi afinitatea receptorilor pentru INS controlează mecanismul de degradare al acesteia. Procesul de degradare se desfăşoară prin trei mecanisme majore: metabolismul lizozomal, degradare disulfidică şi degradare proteolitică specifică. Insuficienţa hepatică sau renală antrenează o degradare deficitară a INS, cu hipoglicemii secundare.[17]

Comparativ cu INS, ***HORMONII SEXUALI*** nu au decât o slabă acţiune hipoglicemiantă. Această acţiune, androgenii şi estrogenii şi-o exercită probabil frânând activitatea diabetogenă hipofizară. Este la fel posibil ca estrogenii să posede o acţiune hipertrofiantă directă asupra celulelor β-langerhansiene.

Cât despre ***EPIFIZĂ,*** formaţiune neuroglandulară cu funcţii puţin cunoscute, MILCON a extras un principiu hipoglicemiant a cărui acţiune se apropie de cea a INS. [13, 51]

2) Sistemul hiperglicemiant comportă iniţial un cuplu hormonal ce intervine rapid, ***ADRENALINA*** (ADR) şi ***GLUCAGONUL*** (GLU), apoi o serie de hormoni cu acţiune hiperglicemiantă mai lentă, secretaţi de hipofiza anterioară, cortexul suprarenalian şi tiroidă.

Cuplul de intervenţie rapidă este bine cunoscut. El comportă mai întâi ADR secretată de medulosuprarenală şi noradrenalina (NADR) secretată de nervii simpatici postganglionari şi pe de altă parte, GLU, hormon polipeptidic secretat de celulele alfa-langerhansiene.

ADR şi GLU îşi datorează acţiunea lor hiperglicemiantă rapidă faptului că atât unul cât şi celălalt sunt capabili să stimuleze puternic glicogenoliza. Mecanismul intim al acestei stimulări a fost elucidat.

Fosforilaza, enzima care intervine în etapa iniţială a glicogenolizei există normal în formă inactivă, numită difosfo-fosforilaza. Activarea acesteia din urmă necesită introducerea unei grupări fosfat, realizată graţie intervenţiei unei enzime specifice, numită fosforilază-kinază, care nu este activă la rândul ei decât după ce a fost fosforilată de o altă protein-kinază, numită uneori fosforilaz-kinază-kinază. Această ultimă protein-kinază este obişnuit transportată inactivă de către o proteină inhibitoare, a cărei detaşare este făcută posibilă de cAMP, nucleotid termostabil ce provine din ATP.

Scanned with OKEN Scanner

Sinteza acestui nucleotid ciclic din ATP este stimulată de o enzimă specifică, numită adenil-ciclază; în ficat rolul GLU şi al ADR constă în provocarea stimulării acestei ciclaze, ceea ce antrenează sinteza sporită a nucleotidului ciclic şi transformarea fosforilazei inactive în fosforilază activă, deci în final stimularea glicogenolizei.

Fosforilaza **b** este prin urmare transformată în fosforilază **a**. Paralel, proteinkinaza cAMP-dependentă transformă glicogen-sintetaza activă în glicogen-sintetază fosforilată inactivă, frânând glicogenogeneza. Glicogenoliza când este activată, permite eliberarea de 1 g glucoză/minut.

Alături de acest sistem hiperglicemiant, capabil să corecteze rapid toate hipoglicemiile periculoase, trebuie subliniată acţiunea hiperglicemiantă mai lentă, a unei serii de hormoni secretaţi de hipofiza anterioară, cortexul suprarenalian şi tiroidă.

Acţiunea hiperglicemiantă globală a hipofizei anterioare, este exercitată în realitate de trei hormoni secretaţi de aceasta: STH, ACTH şi TSH. Acţiunea STH este fundamentală şi directă, în timp ce cea a ACTH şi TSH se exercită indirect, prin intermediul hormonilor suprarenalieni şi tiroidieni, cărora le stimulează producţia.

Mecanismul de acţiune a STH a fost studiat şi pare foarte complex:

- mai întâi se opune INS, atât prin acţiunea sa proprie cât şi prin faptul că provoacă producerea factorilor plasmatici anti-INS;
- diminuă utilizarea periferică a glucozei în moduri diferite, în principal determinând creşterea AGL circulanţi disponibili;
- stimulează celulele alfa-langerhansiene antrenând o hipersecreţie de GLU şi o glicogenoliză hepatică.

Importanţa acestui efect diabetogen al STH este bine ilustrată de două fapte: mai întâi, constatarea că tot diabetul experimental, indiferent de modul său de producere (administrarea de extracte hipofizare, aloxan, pancreatectomie) este parţial corectat de hipofizectomie; în al doilea rând, noţiunea binecunoscută clinicienilor că toate insuficienţele hipofizare se însoţesc de hipoglicemie, în special din cauza absenţei frânării efectului insulinic.

Acţiunea hiperglicemiantă a ***GLUCOCORTICOIZILOR*** suprarenalei este datorată unui dublu mecanism:

- mai întâi stimularea neoglucogenezei hepatice, plecând de la reziduurile catabolismului proteic; această neoglucogeneză antrenează în mod egal o neoglicogeneză, adică o creştere importantă a depozitelor glicogenice în ficat şi muşchi;
- în al doilea rând, activarea G-6-fosfatazei, ceea ce creşte eliberarea hepatică de glucoză.

Aceste două acţiuni, dacă sunt suficient de puternice şi prelungite, pot avea ca rezultat un diabet steroidic.

Puterea hiperglicemiantă a ***TIROXINEI*** este mai mult accesorie. Acest hormon intervine mai ales în absorbţia intestinală a glucozei şi poate în glicogenoliză.[13]

SOMATOSTATINUL, hormon izolat din hipotalamusul de oaie, inhibă STH, TSH şi în unele circumstanţe ACTH şi prolactina, acţionând ca un neurohormon implicat în reglarea funcţiei hipofizei anterioare. Influenţa somatostatinului asupra homeostaziei glicemice este complexă.

Scanned with OKEN Scanner

Prin el însuşi, somatostatinul pare a nu avea efect direct asupra metabolismului glucidic. Când e perfuzat la indivizi normali sau la diabetici, se înregistrează o scădere a glicemiei. La normali, acest lucru se însoţeşte şi de o scădere a insulinemiei. Această acţiune ţine de inhibiţia producţiei hepatice de glucoză, datorită inhibiţiei secreţiei de GLU. Administrarea somatostatinului împreună cu INS, afectează restabilirea glicemiei prin anularea parţială a creşterii compensatorii a producţiei de glucoză. Acest efect este accentuat la blocanţii adrenergici, fiind restabilit prin administrarea i.v. de GLU, dar neafectat de perfuzia cu STH.[51]

Experimental, s-a demonstrat că în hipoglicemiile induse insulinic somatostatinul suprimă răspunsul la hipoglicemie al glucagonului şi hormonului de creştere, dar nu creşte acţiunea hipoglicemică a insulinei. Astfel, interacţiunea dintre insulină şi somatostatin pe metabolismul glucidic este complexă şi dependentă de timp. În timpul primei ore de infuzie somatostatinul potenţează acţiunea insulinei apoi, după 2 ore, îi contracarează acţiunea.[1]

II.5.3. Controlul nervos

Cum a demonstrat CLAUDE BERNARD şi cum a insistat H.P.KLOTZ, sistemul nervos (SN) controlează toate fenomenele enzimatice şi hormonale ce asigură reglarea glicemică; controlul esenţial pare a fi exercitat de hipotalamus şi SN autonom. Cortexul cerebral participă de asemenea în acestă reglare, aşa cum au demonstrat lucrările şcolii pavloviene (perturbarea echilibrului glicemic realizată prin tehnica condiţionării). S-a demonstrat că decorticările bilaterale provoacă o veritabilă inerţie a reglării glicemice.[13]

Neuronii glucozo-responsivi din hipotalamus se pare că au un rol critic în homeostazia glucozei, dar nu se ştie încă cum funcţionează în acest context. Studii recente au demonstrat că importante în sensibilitatea la glucoză a neuronilor glucozo-responsivi din hipotalamusul ventromedial sunt canalele de potasiu ATP-dependente, care sunt esenţiale pentru menţinerea homeostaziei glucidice.[50]

II.6.Cronobiologia metabolismului glucidic

Bioritmurile sunt considerate mecanisme prin care organismul poate măsura timpul şi spaţiul sau adevărate ceasornice biologice cvadri, chiar pluri-dimensionale, bazate pe reluarea unor procese vitale la intervale egale de timp. Orice ritm poate fi schematizat fie într-o formă armonică sinusoidală, fie ca oscilaţie de relaxare. Forma oricărei oscilaţii ritmice este determinată genetic şi modulată permanent de factorii de mediu intern şi extern, ce acţionează accidental sau continuu şi care, atunci când se repetă cu o anumită regularitate, devin sincronizatori ai ritmului cronogenetic înnăscut.

Pancreasul endocrin are un vârf funcţional nocturn, când şi glucoza înregistrează maxima (de 10 ori valoarea de la ora 12^{00}). Glucoza marchează o minimă în jurul amiezei, iar insulina o creştere postprandială către ora 16^{00}, ca şi peptidul C, împreună cu care variază şi sezonier, crescând toamna şi primăvara.

Pentru glucoză, variaţiile intra-individuale sunt importante, ritmul său circadian fiind oarecum controversat. Acrofaza (măsură a timpului de la un punct de referinţă până la punctul cel mai înalt al ritmului) constantă pe care o atinge spre sfârşitul nopţii se încadrează în aşa-numitul "fenomen al zorilor" (dawn phenomenon), când glicemia şi

Scanned with OKEN Scanner

necesarul de insulină cresc. În acest proces se implică şi hormonul de creştere, care îşi exercită valenţele antiinsulinice, proglicemiante la 2-3 ore după ce punctează acrofaza sa circadiană nocturnă (ora 1^{00}). Fenomenul zorilor este propriu deopotrivă diabeticilor şi celor sănătoşi. Ritmul ultradian al glucozei sanguine este mai caracteristic, înscriind perioade de aproximativ 6 ore.

De asemenea, s-a evidenţiat relaţia existentă între bioritmul hormonului de creştere şi evoluţia glicemiei, variaţiile endogene nocturne ale hormonului de creştere intervenind în fluctuaţiile zilnice ale glicemiei în perioadele de repaus digestiv. Hormonul de creştere are secreţia crescută noaptea, ceea ce îl face să fie clasificat printre mediatorii "fenomenului zorilor". Hormonul somatotrop se apreciază a fi drept unul dintre hormonii de contrareglaj posthipoglicemie.

Sensibilitatea circadiană a receptorilor pentru glucoză în celulele beta-pancreatice se accentuează matinal, ca şi a receptorilor celulelor alfa. S-a emis ipoteza existenţei unui pace-maker la nivelul insulelor Langerhans sau a sistemului nervos autonom, modulat de glicemie şi s-au propus modele alosterice de cronometrare biologică a secreţiei de insulină bazate pe ritmul oscilaţiilor glicolitice. Dacă ziua energia eliberată de alimente se stochează în depozite ca glicogen şi trigliceride, noaptea predomină lipoliza cu disponibilizare de acizi graşi şi glicoliza, cu creşterea glicemiei.

Activitatea enzimatică hepatică, stimulată de ritmul deversărilor de acetilcolină, completează pe aceea glicolitică, dependentă în special de noradrenalină şi insulină şi gluconeogenetică, indusă preponderent de glucagon, în contextul neuroendocrin general. Rezultă un anumit ritm al metabolizării enzimatice, un clearance hepatic natural, ce diferă după tipul reacţiilor şi starea organismului.

Merită de subliniat rolul nucleilor suprachiasmatici în bioritmurile metabolismului energetic, exercitat prin intermediul sistemului nervos simpatic şi parasimpatic şi exprimat prin homeostazia circadiană glicemică. Nucleii suprachiasmatici sincronizează ritmurile circadiene iniţiind răspunsuri la solicitările acute, reglând pe de o parte activitatea enzimelor ce metabolizează glicogenul, iar pe de altă parte, ingestia de hrană şi apă. Prin iniţierea şi coordonarea bioritmurilor neuroumorale ce o guvernează, NSC contribuie esenţial la menţinerea unei homeostazii a glucozei în organism. În ceea ce priveşte sistemul neuroendocrin difuz, prin modularea bioritmurilor funcţionale gastrointestinale, îşi extinde impactul asupra bioritmurilor metabolismelor glucidic, lipidic şi protidic.[5]

II.7. Mecanismele afectării hepatice în intoxicaţiile acute exogene

Leziunile hepatice pot apare după inhalarea, ingestia sau administrarea parenterală (inclusiv intrauterin) a unui mare număr de substanţe toxice sintetice sau naturale. Diversitatea lor este deosebită, cuprinzând toxice industriale (tetraclorură de carbon-CCl_4, clorură de vinil, toluen, tricloretilen etc.), alte toxice precum alcoolul etilic, peptide ciclice aparţinând unor ciuperci necomestibile din genul Amanita sau Galerina, metale grele şi metaloizi, medicamente, droguri (cocaina, fenciclidina, 3,4-metilendioximetamfetamina - MDMA). Categoria de "toxic" include compuşii pentru care parametrii unei înalte toxicităţi faţă de diferite organisme constituie o caracteristică definitorie, cât şi substanţele cu o toxicitate relativ redusă, utilizate inclusiv ca

Scanned with OKEN Scanner

medicamente, dar care în condiţii de supradozare accidentală sau voluntară (suicid) pot deveni periculoase pentru organism.[53, 67]

II.7.1. Metabolismul toxicelor

După absorbţie şi distribuţie, compuşii toxici se elimină din organism pe căile uzuale, în special pe cale urinară. Eliminarea pe această cale este corelată direct cu hidrosolubilitatea compusului respectiv. Substanţele hidrosolubile se elimină obişnuit pe cale urinară, fără prealabilă biotransformare.

Compuşii cu înaltă liposolubilitate se elimină greu pe cale urinară datorită retroresorbţiei lor la nivel tubular renal.

Biotransformările metabolice sunt cu atât mai extinse cu cât compusul are un grad mai înalt de liposolubilitate. Prin acestă transformare compusul devine din liposolubil (apolar), din ce în ce mai hidrosolubil (polar). Activitatea toxodinamică poate varia consecutiv biotransformării în sensul inactivării (detoxifierii), sau în sensul bioactivării (creşterea toxicităţii).

Reacţiile de biotransformare metabolică se împart în:

a. **reacţii din faza I** – oxidarea, reducerea, hidroliza;
b. **reacţii din faza a II – a** - conjugarea, respectiv formarea unui compus rezultat din toxic (sau metabolit), cuplat cu un compus endogen.

Diferenţele de toxicitate ale unor compuşi de la o specie la alta, sau de la un organism la altul în cadrul aceleiaşi specii, au la bază diferenţe în privinţa tipului şi căilor de metabolizare, precum şi în viteza de desfăşurare a acestor procese.

II.7.2. Bioactivarea toxicelor şi consecinţele sale

Conversia unor compuşi inactivi, mai puţin toxici în entităţi chimice cu toxicitate înaltă poate apare în contextul oxidării, mai puţin al reducerii, conjugării etc. Dintre aceste entităţi chimice hiperactive rezultate din metabolism sunt demni de menţionat:

- epoxizii care se leagă covalent la macromoleculele esenţiale generând necroză şi/sau cancer;
- radicalii liberi care produc peroxidare lipidică şi inhibiţia unor enzime cu producerea de leziuni tisulare;
- compuşii N-hidroxilaţi şi nitrozaminele.

Radicalii liberi lezează grav funcţiile celulare, putînd duce la moarte celulară, ca urmare a interacţiunii cu acizii nucleici pe care îi pot fragmenta, a inactivării unor enzime diverse, a peroxidării lipidelor etc.

Radicalii liberi pot apare în context fiziologic şi patologic: în procesul de metabolizare a constituienţilor alimentari, a medicamentelor, a toxicelor; consecutiv expunerii la radiaţii ionizante; în contextul fagocitozei şi inflamaţiei; în numeroase procese patogenice.

Astfel tetraclorura de carbon formează radicalul triclormetil, care produce peroxidarea lipidelor polinesaturate sau se leagă covalent de proteine sau de lipide nesaturate.

Scanned with OKEN Scanner

Lezarea hepatică este strâns corelată cu peroxidarea lipidelor de către tetraclorura de carbon şi de alţi haloalcani. Concluzia este susţinută şi de faptul că antioxidanţii şi vitamina E diminuează semnificativ hepatotoxicitatea acestor compuşi.[78]

II.7.3. Stresul oxidativ în leziunile hepatice toxice

Stresul oxidativ se caracterizează în esenţă prin formarea de superoxizi, depleţia glutationului redus şi NADP, precum şi formarea de radicali hidroxil şi oxigen singlet. Geneza speciilor active de oxigen duce la rândul ei la un ciclu de oxidoreduceri cu donarea de electroni oxigenului, producându-se superoxizi (paraquat, chinone).

Legarea covalentă a unor macromolecule se realizează de către alte entităţi reactive, rezultate din metabolizare. Este cazul compusului intermediar toxic rezultat din oxidarea microzomală a paracetamolului (N-acetil-p-benzochinonimină) sau a acetilhidrazinei din HIN (tabel II.8). Adesea ţinta acestor entităţi reactive este constituită de grupările tiolice, în speţă glutationul redus sau alte structuri esenţiale cu grupări tiolice funcţionale. Ca urmare, statusul tiolic al organismului este alterat, glutationul redus este epuizat, celulele devenind astfel vulnerabile la acţiunea compuşilor toxici (paracetamol, metale grele).[78]

Tabel II.8. Modele ale toxicităţii hepatice. (după [56])

Gradul	Mecanismul	Exemple
gradul I	se formează radicali alchilici($CCl_3^•$) ce reacţionează cu G-SH, produc peroxizi liberi şi legături covalente de macromolecule.	CCl_4, iodoform, clorură de vinil, halotan;
gradul II	reacţionează direct cu G-SH sau prin intermediari electrofilici produşi prin metabolizare în microzomi; după scăderea G-SH şi altor antioxidanţi se produce peroxidarea acizilor graşi polinesaturaţi.	di-, tricloretilen, cloroform, acid alilic, HCH, diclorfos;
gradul III	metabolizaţi prin sistemul oxidazelor microzomale, rezultând radicali semichinonici ce scad G-SH şi produc peroxidare prin formarea H_2O_2 ca produs secundar	compuşi redox, medicamente (adriamicină, bleomicină, hidrazină, nitrofurantoin, aloxan);

Ficatul este supus unui stres oxidativ continuu, prin implicarea unor metaboliţi cu caracter oxidant proveniţi din metabolizarea compuşilor aromatici, hidrocarburilor cancerigene, medicamentelor. Aceşti compuşi formează semichinone prin metabolizare de sistemele hidroxilante (citocromul P450 şi flavoprotein-reductaze NADH şi NADPH dependente).

În toate cazurile de stres oxidativ prin metaboliţi semichinonici sau solvenţi organici (cloroform, CCl_4) au fost detectaţi radicali liberi (RL) şi scăderea glutationului redus (G-SH). Identificarea unor RL proveniţi din metabolizarea unor poluanţi chimici, prin rezonanţă electronică de spin şi markeri de spin, a arătat o relaţie cantitativă între formarea RL, scăderea G-SH şi gradul de deteriorare a parenchimului hepatic sau eliberarea unor enzime intracelulare (LDH).

Mecanismul molecular cel mai frecvent prin care se realizează leziunile hepatice toxice este consecinţa dezvoltării la om a două sisteme ce participă la epurarea

Scanned with OKEN Scanner

moleculelor mici, străine organismului şi a microorganismelor: sistemul citocromului P450 şi respectiv sistemul imun şi monocitomacrofagic.[28]

II.7.4. Ceasul electronic radicalar în bolile hepatice

Ceasul electronic radicalar se defineşte prin măsurarea ritmului transformărilor oxido-reducătoare desfăşurate prin excelenţă într-un regim ultradian de ordinul micro- sau milisecundelor sau chiar mai puţin.

Acest cronometru biologic, deopotrivă generator şi reglator al timpului celular, se află în general în echilibru atâta vreme cât, cantitativ şi calitativ, oxidările şi reducerile, respectiv factorii pro- şi anti-oxidanţi se contrabalansează reciproc. Dincolo de aceste sincronizări survine stresul oxidativ. Radicalii liberi de oxigen îşi asumă poziţia de ace indicatoare ale ceasului celular, menite să sincronizeze întregul la variaţiile periodice ori aleatorii, mai ales ale stimulilor extracelulari nespecifici. Declanşarea unui stres oxidativ înseamnă deteriorarea mai mult sau mai puţin reversibilă a cronometrului radicalar, antrenând în final fiecare rotiţă bioritmică.

Un radical liber foarte complex, monoxidul de azot (NO), deţine în anumite condiţii rolul unui generator şi sincronizator al ritmurilor circadiene, mai cu seamă în corelaţie cu calciul. În plus, ciclul celular al ionului de calciu ilustrează un orologiu biologic consacrat, sau după alţi autori, numai acele indicatoare ale ceasului.

Hipoxia creşte PG E2 şi radicalii liberi de oxigen derivaţi din xantin-oxidază în ficat.

NO este uneori, paradoxal, epurator de radicali şi s-a dovedit a fi îndreptat de către sistemele antioxidative de protecţie celulară înspre complexele macromoleculare de semnalizare dotate cu tioli critici sensibili.[5]

II.8. Sistemul P450 hepatic.

Metabolizarea medicamentelor şi toxicelor şi producţia de metaboliţi toxici este îndeplinită de sistemul hemoproteinelor P450 situat în reticulul endoplasmic al hepatocitului.

Au fost identificate aproximativ 50 de structuri proteice P450, dar numărul lor este cu siguranţă mai mare. Fiecare proteină P450 este codificată de o genă unică. Structurile P450 umane implicate în metabolismul medicamentelor sunt membre a trei familii: P450 I, P450 II, P450 III .

Fiecare P450 are un singur substrat al situsului de legătură, capabil să lege numai unele medicamente, dar care poate însă să metabolizeze mai multe. Deficienţele genetice în activitatea catalitică a sistemului P450 pot determina reacţii de idiosincrazie faţă de un produs, dar nu şi faţă de întregul grup de medicamente. De exemplu, metabolismul deficitar al debrisochinei (antiaritmic) este dat de o expresie anormală a lui P450-II-D6, sistem enzimatic ce metabolizează şi alte beta-blocante şi neuroleptice, care nu vor fi afectate. Prin reacţia de amplificare a lanţului polimerazei s-a dovedit că defectul metabolismului debrisochinei este dat de o mutantă în genele citocromului P450-II-D6.

Sistemele P450 sunt localizate în multe organe, dar sunt abundente la nivelul ficatului. Ficatul are avantajul de a fi voluminos, bine vascularizat şi de a drena sângele care vine din intestin. De aceea, după prelucrarea din intestin (care conţine P450), ficatul

Scanned with OKEN Scanner

poate metaboliza substanţe străine ingerate, înainte ca ele să ajungă în circulaţia sistemică. O caracteristică particulară este prezenţa fenestraţiilor la nivelul endoteliului sinusoidal hepatic, care permit contactul direct al substanţelor străine liposolubile legate de proteine plasmatice transportoare cu hepatocitele. Aceasta favorizează captarea substanţelor străine de către ficat şi metabolizarea lor, în parte, la o primă trecere prin sinusoidul hepatic.[24, 70]

Sistemul P450 hepatic transformă unele substanţe medicamentoase şi toxice în metaboliţi hidroxilaţi, stabili din punct de vedere chimic, care sunt ulterior conjugaţi şi eliminaţi dar multe altele sunt oxidate în metaboliţi toxici reactivi (MTR), instabili din punct de vedere chimic, care pot ataca o serie de costituienţi hepatocitari (proteine, lipide nesaturate, ADN, glutation) conducând la malignizarea sau moartea hepatocitelor. Formarea MTR la nivel hepatic se produce prin :

- oxidarea toxicului de către citocromul P450 cu formarea de substanţe electrofile reactive (ex. paracetamolul);
- dehalogenarea toxicului de către citocromul P450 cu formarea de RL (ex. halotanul);
- reducerea de către NADPH-citocrom P450-reductazei care generează RL (ex. quinonele, nitroarenele).

MTR se leagă covalent de proteinele celulare, de acizii nucleici (induc mutaţii genetice) sau de ambele. În cursul metabolizării se pot genera specii reactive de oxigen, care împreună cu alţi RL iniţiază procesul de lipoperoxidare.

În aceste condiţii, sistemul P450 nu este viabil fără dezvoltarea concomitentă a unor mecanisme protectoare (de apărare).

- un prim mecanism protector este inactivarea P450 de către unele produse intermediare reactive care se formează în interiorul situsului activ, prevenind astfel formarea ulterioară a unui intermediar activ; metaboliţii se leagă covalent la apoproteinele citocromului P450 sau la grupa nitrogen a hemului, reducând astfel activitatea citocromului.
- unii intermediari reactivi se rearanjează spontan în metaboliţi stabili prin intervenţia unor sisteme enzimatice hepatocitare; astfel, epoxid-hidrolazele microzomale, citosolice şi nucleare accelerează hidratarea epoxizilor reactivi în dioli, în timp ce unele glutation-S-transferaze citosolice şi microzomale catalizează conjugarea metaboliţilor electrofili cu glutation.
- radicalii liberi de oxigen sunt neutralizaţi prin intervenţia superoxid-dismutazei, catalazei, glutation-peroxidazei şi glutation-reductazei; pe de altă parte, vitamina E, vitamina C, glutationul şi glutation-peroxidazele limitează iniţierea şi propagarea peroxidării lipidice.
- sistemele multiple de reparare a ADN-ului permit refacerea lui înainte ca ADN-ul catenar degradat, prin replicare, să poată conduce la mutaţii somatice.

Graţie acestor mecanisme protectoare, metaboliţii reactivi sunt neutralizaţi. Intermediarii reactivi devin agresivi când există în cantităţi mari sau se produce un metabolism intens al unui metabolit particular, ori când sunt prezente defecte genetice sau dobândite ale mecanismelor protectoare.[4, 24, 41, 48, 56, 70, 79]

Scanned with OKEN Scanner

II.9. Patogenia hepatitelor acute toxice

Lezarea ficatului este variabilă ca intensitate şi distribuţie datorită heterogenităţii celulare în interiorul unităţii morfo-funcţionale hepatice (reprezentată fie de acin, fie de lobulul hepatic). Integrând hepatocitul în ansamblul unităţii morfo-funcţionale se observă că organizarea metabolică este strâns corelată de direcţia curentului sanguin. Astfel, în cazul acceptării acinului ca unitate morfo-funcţională, diferenţa de irigaţie arterială şi implicit de presiune parţială a oxigenului, concordă cu o anumită distribuţie zonală a activităţii metabolice şi enzimatice.

În zona 1 periportală, unde se deschid arteriolele şi presiunea pO_2 este mare, predomină procesele oxidative pe calea ciclului KREBS, iar activităţile enzimatice implicate în glicogenoliză sunt foarte intense. Lizozomii, foarte numeroşi în această zonă, facilitează viteza de preluare şi pinocitoză a materialelor aduse prin vena portă. Zona 1 este şi zona activităţii intense în metabolismul proteic. Zona 2 este o arie de tranziţie între zona 1 şi 3, în funcţie de creşterea sau descreşterea fluxului arteriolar. Zona 3 perivasculară, în care presiunea pO_2 este aproape de cea venoasă, este sediul depozitării glicogenului şi al formării pigmenţilor biliari şi grăsimilor.

Leziunile hepatice induse de medicamente sunt responsabile, de exemplu, de peste 50% din cazurile de insuficienţă hepatică acută înregistrate în Statele Unite, peste 75% dintre cazurile de reacţii toxice prin mecanism idiosincrazic ajungând la transplant hepatic sau la deces. [42]

II.9.1. Factorii de risc pentru agresiunea hepatică toxică

a. Bolile hepatice.

Deteriorarea metabolismului medicamentelor este proporţională cu gradul insuficienţei hepatocelulare, fiind foarte mare la cirotici. Cauzele alterării metabolismului medicamentos sunt multiple.

- Reducerea circulaţiei sanguine hepatice determină importante modificări metabolice, prin prelungirea timpului de pasaj al medicamentelor.
- Alterarea metabolismului oxidativ apare în special la barbiturice şi clordiazepoxid.
- Glucuronidarea este conservată, astfel încât morfina, care are un clearance ridicat şi care este inactivată pe această cale, va fi eliminată normal. Glucuronidarea poate fi afectată pentru unele medicamente la bolnavii cu afecţiuni hepatice severe.
- Reducerea proteinelor plasmatice de legătură se constată la cazurile la care este scăzută sinteza hepatică de proteine. Benzodiazepinele sunt eliminate aproape numai prin biotransformare hepatică, cu mare dependenţă de proteinele de legătură, motiv pentru care se impune reducerea dozelor la cei cu hipoalbuminemie. În bolile hepatice, când este scăzut clearance-ul plasmatic şi este crescut volumul de distribuţie al medicamentului, importanţa scăderii proteinelor de legătură este mult amplificată. Creşterea sensibilităţii cerebrale la sedative a bolnavilor hepatici pare a fi dată de amplificarea funcţională a receptorilor cerebrali.

Scanned with OKEN Scanner

b. Vârsta şi sexul.

Reacţiile hepatice medicamentoase sunt rare la copii, fiind legate de supradozaj, deşi spre exemplu, la concentraţii serice de paracetamol echivalente, ei dezvoltă leziuni mai puţin severe comparativ cu adulţii. La copii apar mai rar leziuni după halotan şi salazopirină.

Vârstnicii manifestă o scădere a potenţialului metabolic în faza I a biotransformării toxicelor, faza a-II-a rămânând nemodificată. Această modificare este indusă de diminuarea masei hepatocitare şi de scăderea fluxului sanguin hepatic.

La făt, enzimele sistemului P450 au nivel foarte scăzut, crescând după naştere prin schimbarea distribuţiei intralobulare.

S-a remarcat că reacţiile medicamentoase sunt mai frecvente la femei decât la bărbaţi. Astfel, s-a evidenţiat o incidenţă de 79% a reacţiilor toxice determinate de acetaminofen şi de 73% a reacţiilor toxice hepatice prin mecanisme idiosincrazice.

c. Interferenţele medicamentoase cu metabolismul bilirubinei.

Medicamentele pot afecta metabolismul bilirubinei în oricare stadiu de la nivelul hemului, până la excreţia canaliculară.

- Anionii organici (salicilaţii sau sulfonamidele) sunt competitivi pentru legarea de albumină cu bilirubina neconjugată şi conduc chiar la detaşarea acesteia.
- Reacţiile hemolitice cresc încărcarea cu bilirubină a hepatocitelor şi de regulă se asociază cu reacţii de hipersensibilizare care reduc funcţiile celulelor hepatice (ex. sulfonamidele, fenacetina sau chinina). Asemenea preparate pot precipita hemoliza la cei cu deficit de G-6-P-dehidrogenază eritrocitară.
- Unele medicamente interferă cu captarea şi transportul bilirubinei în hepatocit (produsele de contrast pentru colecistografie şi rifampicina). La nou-născut, scăderea proteinelor transportoare ale unor medicamente care acţionează competitiv cu bilirubina, poate produce icter nuclear.
- Unele antibiotice ca novobiocina, inhibă cojugarea bilirubinei, fenomen important la nou-născut.
- Preparate ca hormonii sexuali care au excreţie biliară, pot accentua o colestază preexistentă.

d. Inducţia enzimatică.

O serie de substanţe care produc inducţie enzimatică, precum fenobarbitalul, fenitoina, etanolul, fumul de ţigaretă, sucul de grapefruit, pot modifica nivelurile plasmatice ale diverselor medicamente, ceea ce poate determina efecte adverse extrahepatice (de exemplu torsada vârfului şi interacţiuni medicamentoase).

Inductorii enzimatici au un rol dinamic în amplificarea hepatotixicităţii, exemplul cel mai concludent fiind interacţiunea între etanol şi acetaminofen, în care etanolul (inductor) măreşte injuria hepatică. Competiţia pentru substrat survine când etanolul şi acetaminofenul se administrează concomitent, combinaţia scăzând viteza metabolizării acetaminofenului în metabolitul său toxic. Cu toate acestea, etanolul încetineşte simultan şi degradarea izoformului 2E1 al citocromului P450, astfel crescând disponibilitatea enzimei (timp de înjumătăţire de 7-37 ore) şi stimulând formarea metabolitului toxic,

Scanned with OKEN Scanner

odată cu sevrajul etanolic, la 24 ore după întreruperea etanolului crescând semnificativ injuria hepatică. [24, 42, 48]

II.9.2. Tipuri de acţiuni hepatotoxice

În general sunt recunoscute trei tipuri de acţiuni hepatotoxice (tabel II.9).

Tabel II.9. Tipuri de agresiuni hepatotoxice (după [42, 74, 79])

Tipul	Caracteristici	Exemple
Hepato-toxicitate intrinsecă, previzibilă, tip I	1) dependenţa între efectul lezional hepatic şi doza administrată; toxicul este reputat ca hepatoagresiv; 2) efectele sunt reproductibile la animalul de experienţă; 3) o cantitate determinată de toxic produce modificări morfologice sau tulburări funcţionale la toate persoanele expuse; 4) gravitatea leziunilor e condiţionată de importanţa dozei administrate; 5) intervalul dintre ingestia toxicului şi debutul manifestărilor clinice este scurt (24-72 ore); 6) dacă se produce un nou contact cu toxicul, recidiva apare la un interval comparabil cu al leziunii iniţiale;	Paracetamol, iproniazidă etc.
Imunalergică, imprevizibilă, tip II	1) prezenţa semnelor de hipersensibilitate generale (febră, rash, hipereozinofilie sanguină, creşterea IgE, artralgii, prurit) şi locale (infiltrat inflamator cu eozinofile, granulom inflamator); 2) leziunile hepatice apar numai la o proporţie mică de bolnavi; 3) nu sunt dependente de doza administrată; 4) apar în 5-90 zile de la administrarea primei doze, după expuneri multiple la toxic, evoluând spre exitus, dacă medicamentul nu este oprit la apariţia primelor semne de toxicitate; 5) modificările histologice nu pot fi reproduse experimental; 6) recidiva apare rapid după readministrarea toxicului; 7) număr mic de bolnavi afectaţi, cu perioadă de latenţă variabilă; copiii nu sunt afectaţi;	Clorpromazină, halotan, alfametildopa.
Hipoperfuzia sau anoxia hepatică	1) hepatita este secundară comei şi se manifestă ca o complicaţie a acesteia; 2) afectarea hepatică ischemică este o complicaţie binecunoscută a insuficienţei cardiocirculatorii severe (şocului toxic); 3) poate fi de asemeni produsă de reacţiile hipotensive la droguri.	CO; barbiturice, HIN; insecticide organofosforice; cocaină etc.

Mai multe mecanisme ce implică în principal hepatocitul sunt responsabile de apariţia leziunilor hepatice, maniera în care variatele organite intracelulare sunt afectate definind paternul clinic.

1. Afectarea homeostaziei calciului intracelular determină dezasamblarea filamentelor de actină la suprafaţa hepatocitului, având ca rezultat apariţia de vezicule la nivelul membranei celulare, ruptura lor şi liza celulară.
2. În cazul sindroamelor de colestază, degradarea filamentelor de actină poate apare în vecinătatea canaliculelor biliare, responsabile de excreţia bilei. Pierderea proceselor viloase şi afectarea pompelor de transport, cum ar fi proteina 3 asociată cu rezistenţa multidrog, previne excreţia bilirubinei şi a altor compuşi organici.

Scanned with OKEN Scanner

3. Multe reacţii hepatocelulare implică sistemul citocromului P450, generând reacţii cu energie înaltă ce pot determina la legarea covalentă a medicamentului de enzimă, creând astfel compuşi noi, nefuncţionali.
4. Aceşti compuşi rezultaţi migrează la suprafaţa celulei în vezicule, servind ca ţinte imunologice pentru atacul citolitic al limfocitelor T, stimulând un răspuns imun multifactorial, ce implică atât celulele T citotoxice cât şi citokinele.
5. Activarea căilor apoptotice de către receptorul factorului alfa de necroză tumorală (TNF-α) poate declanşa cascada caspazelor intracelulare, având ca rezultat moartea celulară programată, cu pierderea cromatinei nucleare.
6. Anumite droguri inhibă funcţia mitocondrială, printr-un efect dual asupra beta-oxidării (afectând producţia de energie, prin inhibarea sintezei NAD şi FAD –flavin adenin dinucleotid, ce determină o scădere a producţiei de ATP) şi asupra enzimelor lanţului respirator. Acizii graşi liberi nu mai pot fi metabolizaţi şi absenţa respiraţiei aerobe au ca rezultat acumularea lactatului şi a speciilor reactive de oxigen. Prezenţa speciilor reactive ale oxigenului pot fragmenta ulterior ADN-ul mitocondrial. Acest tip de injurie hepatică este caracteristic unei varietăţi de agenţi, inclusiv inhibitorii nucleozid-reverstranscriptazei, care se leagă direct de ADN-ul mitocondrial, precum şi pentru acidul valproic, tetraciclină, aspirină.
7. În fine, metaboliţii toxici excretaţi în bilă pot altera epiteliul ductelor biliare. [42]

Şi alte celule hepatice pot fi ţinta injuriei medicamentoase şi toxice, sau pot servi ca modulatori ai unei reacţii incipiente. De exemplu, celulele Kupffer activează citokinele ce pot amplifica injuria hepatică şi celulele depozitare de grăsimi (celulele stelate) sau macrofagele pot amplifica leziunile, producând fibroză sau formând granuloame. Agenţii chimioterapici pot leza celulele endoteliale ale sinusoidelor, proces ce determină boală veno-ocluzivă hepatică. Administrarea terapeutică a hormonilor poate determina dedeterminarea hepatocitelor, având ca rezultat adenoame benigne şi rar, carcinoame. [41, 42]

A. ACŢIUNEA TOXICĂ DIRECTĂ HEPATOCELULARĂ

Frecvent, în procesul de toxicitate sunt implicate şi alte organe, cum ar fi rinichiul. Leziunile hepatice care rezultă merg de la tulburări funcţionale şi degenerescenţă (reversibile) până la necroză celulară.[53, 74]

Susceptibilitatea crescută la unii pacienţi de a dezvolta o hepatită toxică sau medicamentoasă prin toxicitate directă poate fi explicată prin factori genetici şi dobândiţi. Factorul genetic poate interveni prin prezenţa unei alele care codifică sinteza crescută a unei izoenzime ce intervine în producerea metaboliţilor reactivi sau care codifică sinteza crescută a unei izoenzime ce intervine în inactivarea metaboliţilor reactivi (ex. deficit în glutation-sintetază).

Modificările fiziologice şi nutriţionale ale metabolismului medicamentos pot de asemenea să explice susceptibilitatea anumitor subiecţi.

Sarcina scade capacitatea de resinteză hepatică a glutationului, explicând toxicitatea crescută a paracetamolului în aceaată situaţie.

Inaniţia scade glutationul hepatic şi creşte hepatotoxicitatea paracetamolului.

Inducţia enzimatică prin creşterea activităţii enzimelor din sistemul P450 duce la intensificarea producţiei de metaboliţi toxici. Evidenţierea sistemului P450 şi inducţia

Scanned with OKEN Scanner

prin fenobarbital este susţinută prin dovezi experimentale pe hepatocite transplantate, indiferent dacă se află în poziţie acinară sau zonală sinusoidală.

Dacă două medicamente sunt competitive pentru acelaşi situs de legătură enzimatică, iar unul are o activitate mai slabă şi deci o metabolizare mai scăzută, acesta va avea o acţiune mai prelungită.

Alcoolul are o acţiune inductoare la nivelul P450-II-E1 amplificând toxicitatea acetaminofenului.

P450-III-A metabolizează ciclosporina suferind o inducţie prin rifampicină şi steroizi, motiv pentru care este necesară scăderea nivelului sanguin al ciclosporinei când se folosesc simultan unul din celelalte două medicamente. Ciclosporina, eritromicina şi ketoconazolul sunt competitive la legarea şi metabolizarea prin P450-III-A, nivelul sanguin al primului produs crescând în cazul asocierii medicamentelor menţionate.

Omeprazolul are efect inductor la nivelul P450-I-A fapt important pentru biotransformarea procarcinogenelor şi altor medicamente, existând posibilitatea malignizării după folosirea lui.[24, 37, 38, 45, 70]

B. HEPATOTOXICITATEA IMUNALERGICĂ (IMPREVIZIBILĂ, TIP II)

Poate fi declanşată de medicament (alfametildopa) sau de un metabolit instabil (HIN, halotan) care are rol de haptenă şi prin combinare cu macromoleculele proteice ale celulei hepatice formează un complex antigenic ce declanşează o reacţie de hipersensibilitate pentru care ţinta e hepatocitul.

În unele situaţii, mecanismele toxice directe (I) coexistă cu cele de tip II (halotan, hidantoină).

Reacţiile de hipersensibilizare implicate sunt următoarele:

1) Hipersensibilitate de tip II - fixarea de anticorpi circulanţi (IgG) pe hepatocitele devenite antigenice prin acţiunea nocivă a medicamentelor sau metaboliţilor reactivi. Leziunea hepatică deschide drumul unui proces de autoimunizare cu apariţia anticorpilor (Ac) antitisulari.

Exemple:

- ⇒ afectarea hepatică produsă de iproniazidă : Ac antimitocondriali tip 6;
- ⇒ afectarea hepatică produsă de dihidralazină : Ac antimicrozomi hepatici;
- ⇒ acidul tienilic : autoanticorpi antimicrozomiali ai ficatului şi rinichiului tip 2 (anti LKM2) orientaţi împotriva citocromului P450-II-C9.

2) Hipersensibilitate de tip III - intervine formarea de complexe solubile Ag-Ac care în prezenţa complementului provoacă leziunile celulare.

3) Hipersensibilitatea de tip IV - survin reacţii tardive legate de imunitatea celulară în care intervin limfocitele T sensibilizate la medicament.

Unele medicamente: metildopa, oxifenisatină, nitrofurantoin, dantrolen, inhibă funcţia limfocitelor T supresor determinând apariţia de hepatită autoimună în care găsim Ac antimusculatură netedă, antinucleari şi antimitocondriali.

Unele toxice sau metaboliţii lor pot acţiona ca haptenă prin combinarea covalentă cu proteinele celulare, determinând apariţia unor leziuni hepatice induse imunologic. Legarea covalentă a metaboliţilor reactivi formaţi de către P450 de proteinele celulare, determină modificarea self-ului individual. La unii subiecţi această modificare poate duce în eroare sistemul imun şi să declanşeze un atac imun asupra hepatocitelor Acest atac poate fi direcţionat asupra self-ului modificat şi/sau self-ului nemodificat.

Scanned with OKEN Scanner

Citotoxicitatea directă dependentă de anticorpi a fost raportată şi în cazul hepatitelor medicamentoase induse de alfa-metildopa, acidul tienilic şi clometacin.

Cele mai frecvente cazuri de hepatită medicamentoasă autoimună sunt cele induse de acidul tienilic. Se manifestă ca o hepatită cu anticorpi anti-LKM2, care sunt orientaţi specific împotriva citocromului P450-II-C9, care este implicat în metabolizarea produsului. Hepatita indusă de dihidralazină se asociază cu anticorpi antimicrozomi hepatici (anti-LM) orientaţi împotriva P450-I-A2.

Multe medicamente, incluzând şi halotanul, care produc hepatită imunoalergică la unii pacienţi, conduc de asemenea şi la o creştere moderată a transaminazelor, sugerând o toxicitate directă.

Există mai multe categorii de factori genetici care pot explica susceptibilitatea particulară a unor pacienţi de a dezvolta hepatită imunoalergică sau autoimună în condiţiile formării aceleiaşi cantităţi de metabolit reactiv.

⇒ Din prima categorie fac parte factorii genetici care pot influenţa metabolismul hepatic al medicamentelor; astfel, apariţia unei cantităţi crescute de metabolit reactiv intrahepatocitar, fie datorită unor defecte ale căilor metabolice care previn formarea metaboliţilor reactivi, fie datorită unor defecte ale mecanismelor protectoare, conduce la alkilarea extinsă a proteinelor hepatice. În acest sens, este demnă de menţionat incidenţa mai ridicată a reacţiei imune hepatice la acetilatorii lenţi în urma administrării dihidralazinei şi sulfamidelor. S-a mai sugerat că unele defecte moştenite în inactivarea unor metaboliţi reactivi pot explica hepatotoxicitatea sulfamidelor, fenitoinei, fenobarbitalului, carbamazepinei, halotanului şi amineptinei, folosindu-se o măsurare a citotoxicităţii limfocitare.

⇒ A doua categorie de factori genetici care pot modifica susceptibilitatea subiecţilor de a dezvolta reacţii imune, poate fi polimorfismul antigenelor CMH; astfel, hepatitele medicamentoase apar mai frecvent la cei cu un anumit tip de antigen HLA (un haplotip specific HLA se pare că este asociat hepatitei induse de administrarea amoxicilin-clavulanatului, fiind găsit la 57% din pacienţii cu această condiţie şi doar în 12% dintre persoanele neafectate).

Exemple:

- HLA A11 în hepatita indusă de halotan, diclofenac şi antidepresive triciclice;
- HLA DR6 în hepatita imună indusă de clorpromazină şi nitrofurantoin;
- HLA B8 în hepatita produsă de clometacin.

⇒ evenimente tardive în secvenţele imune, cum ar fi expresia interleukinei 10 sau TNF-α, pot amplifica sau inhiba leziunile hepatice; de exemplu, un fenotip specific al promotorului interleukinei 10, ce inhibă secreţia de interleukină 10, ce are ca rezultat diminuarea reacţiilor imune tip 2 ce implică celulele T-helper, este legat de toxicitatea diclofenacului. Expresia fenotipică variabilă a TNF- α a fost implicată ca factor determinant al severităţii reacţiilor toxice la acetaminofen. [20, 24, 30, 32, 42, 70, 74, 79]

Scanned with OKEN Scanner

C. HIPOPERFUZIA HEPATICĂ (BATCHELDER şi COOPERMAN, 1975) sau anoxia hepatică.

Se produce în cele mai variate tipuri de intoxicaţii, cu substanţe hematotoxice, neurotoxice, anticolinesterazice.[53]

Deşi abuzul de cocaină este o problemă larg răspândită, s-a scris puţin despre afectarea hepatică secundară cocainei. După ingestia ei se pot produce şoc şi coagulare intravasculară diseminată (CID) cu semne de mionecroză. Efectul toxic asupra ficatului este probabil de natură ischemică, rezultatul unei hipotensiuni arteriale sistemice indusă de vasospasm coronarian şi arterial sistemic cu insuficienţă cardiacă congestivă. Încercarea de a alege cele mai subtile forme de leziuni hepatice la cei care fac abuz de cocaină este complicată de abuzul concomitent al altor droguri (inclusiv alcool) şi de prezenţa antecedentelor de hepatită virală, dar se pare că cocaina ar avea şi un efect hepatotoxic direct.[41]

Studii recente au demonstrat că un radical hidroxil produs prin reacţia NO cu anionul superoxid (O2-) pe calea peroxinitrit poate fi incriminat în patogeneza hepatotoxicităţii induse de cocaină.[3, 41, 55, 62]

Teste hepatice anormale la persoanele consumatoare de cocaină sunt raportate de mulţi autori. Au fost descrise şi cazuri de pacienţi cu semne clinice de necroză hepatică după consum de cocaină. Necroza severă a zonei 3 a lobulului hepatic este similară cu cea cu necroza toxică indusă de acetaminofen. Transaminazele cresc rapid în câteva ore după administrarea i.v. a cocainei, urmată de o scădere rapidă în câteva zile. Creşterea timpului de protrombină, creşterea nivelului de bilirubină şi a concentraţiei de creatin-fosfokinază, cu mioglobinurie, sunt de asemenea observate.[81]

II.9.3. Hepatopatii toxice acute

Prin afectarea hepatică directă substanţele chimice cu acţiune hepatotoxică specifică pot determina, în funcţie de doză, ritmul administrării, durata expunerii, capacitatea de apărare a hepatocitelor, citoliză acută, degenerescenţă grasă sau hepatită nespecifică (tabel II.10).

Tabloul clinic seamănă cu hepatita virală, cu debut rapid al icterului şi stării generale alterate, în asociere cu creşterea nivelului transaminazelor serice.

Dacă predomină afectarea hepatocitară, nivelul transaminazelor poate fi de cel puţin 5 ori mai mare decât normalul.

Creşteri ale fosfatazei alcaline şi bilirubinei predomină în sindroamele de colestază.

Insuficienţa hepatică acută se dezvoltă după una sau mai multe săptămâni de boală, în special la pacienţii care continuă ingestia toxicului sau medicamentului după debutul simptomatologiei.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel II.10. Exemple de reacţii hepatice toxice şi celulele hepatice afectate
(modificat după [42, 44])

Tipul reacţiei	Efectul celular	Exemple de substanţe
Toxică directă hepatocelulară	Efect toxic direct cu necroză hepatocitară centrolobulară.	Acetaminofen, metotrexat, ciclofosfamidă (în doză toxică); bromfenac (doză cumulativă); CCl_4, ciuperci necomestibile.
Idiosincrazică hepatocelulară	Efect toxic direct, apoptoză sau producerea unui compus medicament – enzimă ce determină injuria celulară, disfuncţie membranară, răspuns citotoxic al limfocitelor T.	Izoniazidă, trazodon, diclofenac, nefazodonă, venlafaxină, lovastatină.
Colestază	Afectarea membranei canaliculelor biliare şi a transportorilor.	Clorpromazină, estrogeni, eritromicină şi derivaţii săi, captopril, sulfonamide.
Imunoalergică	Compuşi de adiţie enzimă-medicament pe suprafaţa celulei ce induc răspunsul IgE.	Fenitoin, sulfametoxazol, augmentin.
Combinaţie între reacţia toxică şi alergică	Compuşi de adiţie formaţi în reacţia toxică iniţială, ce reprezintă haptenă pentru formarea anticorpilor, care agravează leziunile în cazul reexpunerii la medicament.	Halotan, izofluran
Granulomatoasă	Infiltrat cu macrofage, limfocite, în lobulul hepatic.	Diltiazem, sulfa-droguri, chinidină, fenitoin, procainamidă, allopurinol, carbamazepină.
Steatoză microveziculară	Alterarea respiraţiei mitocondirale, beta-oxidării conduce la acidoză lactică şi acumularea trigliceridelor.	Didanozină, tetraciclină, acid acetilsalicilic, acid valproic.
Steato-hepatită	Multifactorial.	Amiodaronă (doză cumulativă), tamoxifen.
Hepatită cronică autoimună	Răspunsul limfocitelor citotoxice direcţionat asupra componenţilor membranei hepatocitare.	Nitrofurantoin, metildopa, lovastatină, minociclină, HIN, trazodon.
Fibroză	Activarea celulelor stelate.	Metotrexat (doză cumulativă), vitamina A (în exces), metildopa.
Colaps vascular	Determină leziuni hipoxice sau ischemice.	Acid nicotinic, cocaină, fenciclidină (în doză toxică), metilendioximetamfetamină.
Oncogeneză	Stimulează formarea tumorilor.	Contraceptive orale (doză cumulativă), androgeni.
Boală veno-ocluzivă	Leziuni citoplasmatice, canaliculare, afectare directă a ductelor biliare.	Amoxicilină-clavulanat, imuran, carbamazepină, plante, ciclosporină (în doză toxică), methimazol, troglitazonă.

Scanned with OKEN Scanner

A. Hepatita acută citolitică

Se caracterizează morfopatologic prin producerea necrozei centrolobulare (tabel II.11). În cazurile grave se produce necroza hepatică supraacută (intoxicaţia cu fosfor alb, ciuperci).[53]

Tabel II.11. Toxice care produc hepatită acută citolitică (după [53])

Clasa de substanţe	Principalii reprezentanţi
Toxice vegetale	♦ Faloidină, amanitină (Amanita phalloides) ♦ Giromitrină (Giromitra esculenta) ♦ Orelanină (Cortinarius orellanus)
Toxice industriale: • compuşi anorganici • compuşi organici	• Arsen • Metale : aur, beriliu, cadmiu, crom, cupru, fier, fosfor alb, mercur, plumb, uraniu, zinc. • Hidrocarburi ciclice şi derivaţi nitrici, halogenaţi ai hidrocarburilor. • Substanţe organoarsenicale • Alcooli • Fenoli
Medicamente: • Anticoagulante • Antireumatice • Antitiroidiene de sinteză • Antituberculoase • Diverse	• Dicumarol • Fenilbutazonă, cincofen • Tiouree, metiltiouracil, tiosemicarbazid • Izoniazida, etionamida, PAS, pirazinamida • Aloxan, atebrina, disulfiram, alfametildopa.

B. Hepatita acută fulminantă (insuficienţa hepatică fulminantă, insuficienţa hepatică acută)

Afectarea hepatică acută extinsă, care determină encefalopatie portală în decursul a 8 săptămâni de la apariţia primelor simptome, a fost denumită iniţial insuficienţă hepatică fulminantă.

În efortul de a standardiza nomenclatura, O'GRADY şi colab. au propus o nouă terminologie:

⇒ **insuficienţa hepatică hiperacută**, pentru cazurile când encefalopatia apare în decursul a 7 zile de la debutul icterului;

⇒ **insuficienţa hepatică acută**, pentru cazurile care prezintă un interval de 8-28 zile de la debutul icterului până la encefalopatie;

⇒ **insuficienţa hepatică subacută**, pentru un interval de 5-12 săptămâni.

Este un sindrom clinic ce rezultă din necroza masivă hepatică, fără o boală anterioară, ce afectează grav funcţiile ficatului. În majoritatea situaţiilor apare necroză masivă a hepatocitelor existând însă şi insuficienţă hepatocelulară fără necroză, ca în ficatul gras de sarcină (steatoză hepatică de sarcină) şi sindromul Reye. Indiferent de

Scanned with OKEN Scanner

evenimentul declanşator, tabloul patologic tipic este necroza de coagulare în tot lobulul hepatic.[2, 6, 7, 14, 15, 21, 24, 28, 29, 39, 46, 66, 69, 70]

Tabel II.12. Toxice care produc insuficienţă hepatică acută [9, 23, 27, 33, 53, 54, 77]

Mecanismul	Exemple de toxice
mecanism toxic direct	A. tetraclorura de carbon sau alţi solvenţi organici (hidrocarburi fluorurate, tricloretilenul, tetracloretanul, cloroformul). B. toxinele din ciuperci necomestibile (Amanita phalloides – fig.II.4, Giromitra esculenta etc) sau plante toxice. C. supradozajul unor medicamente : paracetamol (fig.II.5), alte antiinflamatorii nesteroidiene (fenilbutazonă, diclofenac, salazopirină). D. diverse alte medicamente: clometacină, antidepresive (Nefazodon), psihotrope (clorpromazină), perhexilină, acid tienilic, pirprofen, laxative (oxifenisatin), antihipertensive (alfametildopa), fialuridină.
mecanism idiosincrazic	A. frecvent: anestezice (halotan, rar enfluran, izofluran), tuberculostatice (HIN), antiepileptice (acid valproic), fenitoină, sulfamide, propiltioutacil, amiodaronă, disulfiram, dapsonă, troglitazonă. B. rar: carbamazepin, ofloxacin, ketoconazol, lisinopril, enalapril, labetalol, imipramină, interferon. C. asocieri cu efect sinergic: alcool + paracetamol (sindromul alcool - paracetamol al autorilor anglo-saxoni), trimetoprim + sulfametoxazol, rifampicină + izoniazidă, paracetamol + izoniazidă, amoxicilină + acid clavulanic. D. droguri : cocaină, metilen-dioxi-metamfetamină ("ecstasy "). E. plante : Teucrium chamaedrys, Heliotropium Crotalaria, Senecio, Larrea tridentata, Atractylis gummifera.

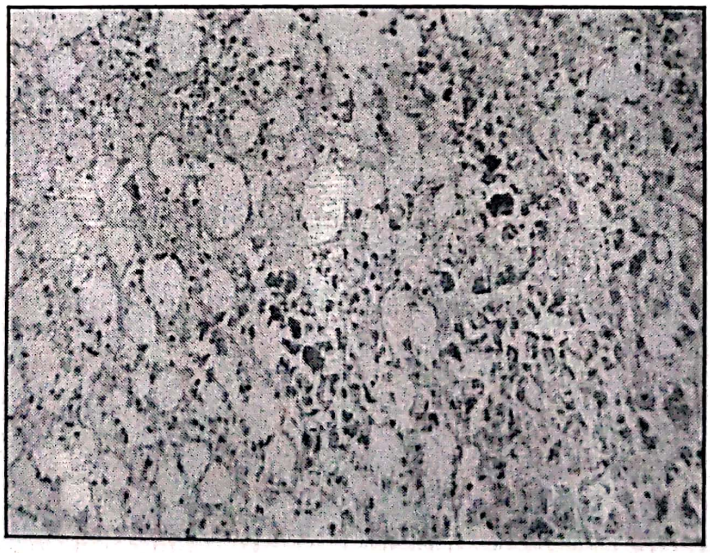


Fig.II.4. Dezorganizarea cordoanelor hepatocitare cu necroză masivă. Pigment de bilirubină în citoplasma corpului celular şi trombi biliari după intoxicaţie cu A. phalloides. HE x 40 (studiu clinic personal).

Scanned with OKEN Scanner

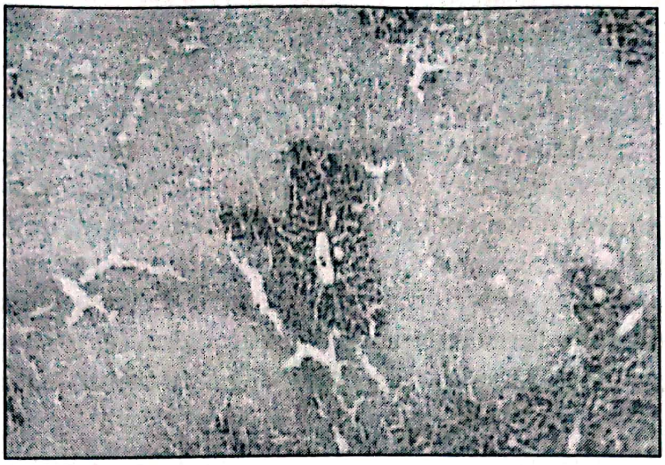


Fig.II.5.Arii confluente de necroză peri-centrovenulară, cu păstrarea hepatocitelor periportale, la animal intoxicat cu Panadol®(paracetamol), la 7 zile de la administrarea toxicului. HEx10 (studiu experimental personal).

C. Hepatita acută toxică cu degenerescenţă grasă (steatoza hepatică acută)

Se caracterizează prin încărcarea citoplasmei hepatocitelor cu trigliceride şi se prezintă sub două forme principale: steatoză macroveziculară (ex. Metrotrexat), în care toată citoplasma este ocupată de o veziculă gigantă de grăsime care împinge nucleul şi steatoză microveziculară (ex. tetraciclină, acid valproic), în care citoplasma este ocupată de fine picături de grăsime care nu deplasează nucleul. Încărarea lipidică a hepatocitelor se produce datorită efetelor inhibitorii enzimatice ale unor toxice hepatotrope metabolizate hepatic.[53]

Tabel II.13. Toxice care produc încărcare lipidică hepatică

Clasa de substanţe	Exemple
Antibiotice	Cloramfenicol, eritromicina, novobiocina, oleandomicina, tetraciclinele.
Hormoni şi derivaţi	Dietilstilbestrol, progesteron, anticoncepţionale orale, cortizon.
Alcooli	Etanol, metanol, disulfiram, diacetonalcool.
Substanţe organoclorate	Cloroform, CCl_4, cloretanol, pesticide organoclorate.

Prin metabolizare se produc metaboliţi activi ce oxidează enzimele SH-dependente, pe care le inhibă datorită producerii de legături S-S. Aceste enzime sunt localizate în reticulul endoplasmic şi condiţionează metabolismul energetic hepatocitar, respectiv metabolizarea AG.

Ultimul dintre efectele majore celulare este carenţa acută de metionină, generându-se o situaţie specială de intoxicaţie- carenţă. Intensitatea încărcării lipidice este determinată de relaţia doză/timp şi de cantitatea de metionină şi glutation preexistentă în hepatocite, substanţe cu radicali-SH şi efect protector enzimatic. Un posibil rol ar avea şi inhibiţia ARN-polimerazelor de către unele toxice (rifampicină, alfa amanitină etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Substratul metabolic al **steatozei microveziculare** (valproat de sodiu, salicilaţi) îl reprezintă alterarea căii oxidative mitocondriale cu depresia oxidării AGL, depresia sintezei apoproteinelor VLDL, reducerea enzimelor ciclului KREBS sau depresia sistemului carnitinei. Astfel se acumulează aminoacizi ca glutamina, lisina, alanina, NH_3 şi AGL. În cazul **steatozei macroveziculare** (alcool, corticosteroizi, tetraclorură de carbon, aflatoxine etc.) acumularea de trigliceride este rezultatul fie al creşterii sintezei, fie al scăderii eliminării hepatice. Creşterea sintezei poate fi asociată cu: creşterea trigliceridsintetazei; creşterea concentraţiei AGL secundare creşterii preluării hepatice din ţesutul adipos sau creşterii sintezei via acetil-CoA. Scăderea eliminării AGL se poate datora: scăderii activităţii lipazei lizozomale; eliminării lipoproteinelor; sintezei altor lipide decât trigliceridele; oxidării hepatice. Mecanisme posibile şi factorii cauzali implicaţi:

1) creşterea preluării hepatice de AGL - CCl_4, P, isopropanol, inhibitori ai sintezei proteinelor.
2) creşterea sintezei AGL via acetil-CoA - alcool, fenobarbital.
3) scăderea oxidării AGL - CCl_4, P, hipoxie, carenţe vitaminice (riboflavina, niacina, acidul pantotenic).
4) blocarea producerii şi eliberării de lipoproteine prin dezechilibru alimentar proteic.
5) blocarea sintezei de apoproteine prin: inhibiţie toxică a sintezei proteice (CCl_4, P); inhibiţia sintezei ARN mesager (aflatoxine, Amanita phalloides, dimetilnitrozamine); inhibiţia sintezei amino-acil-ARNm sau legarea de ribozomi (puromicina, tetracicline); inhibiţia translocării ARNm (cicloheximida, emetina).

Steatoza acută, de diverse cauze, se asociază cu peroxidarea lipidică, aşa cum s-a demonstrat experimental. Ketteron P. sugerează că prezenţa grăsimilor oxidabile în ficat conduce la peroxidare şi că peroxidarea cronică a lipidelor poate reprezenta mecanismul pentru posibila dezvoltare a leziunilor de steato-hepatită în condiţiile caracterizate de steatoză cronică (etanol, amiodaronă etc.).[10, 16, 24, 41, 53]

D. Hepatita acută toxică nespecifică

Are aceleaşi caractere morfopatologice ca ale hepatitei virale. Gravitatea depinde de gradul citolizei sau afectării alergice autoimune.

Tabel II.14. Toxice care produc hepatită acută nespecifică [53]

Clasa de substanţe	Exemple
Antidiabetice orale	Sulfamide antidiabetice
Antiepileptice şi anestezice	Barbiturice, hidantoine, halotan
Antihelmintice vegetale	Extract de Fougere male
Antimitotice	Antifolice, antipurinice, clorambucil
Diuretice	Clorotiazida, furosemid
Derivaţi nitraţi	Dinotrobenzen, dinitrotoluen, nitropropan
Fenotiazine	Clorpromazina , fluoperazina
Substanţe radioactive	Aur marcat, radiu, uraniu
Sulfamide antibacteriene	Sulfizoxazol
Vitamine	Vitamina K sintetică, vitamina A
Altele	IMAO, oxifenisatin, alfa-metildopa

Scanned with OKEN Scanner

E. Hepatita acută colestatică

Producerea acestui tip este dependentă de sensibilitatea individuală a bolnavilor. Este consecinţa tulburărilor produse de toxice asupra funcţiei hepatocelulare şi canaliculare, de secreţie şi eliminare a bilei. Afectarea poate fi hepatocitară, la nivelul membranei celulare sau interesează căile biliare, de la canaliculele microscopice pericelulare până la canalele biliare majore.

Colestaza include două aspecte histopatologice: - colestaza hepatocanaliculară, în care alături de leziunile de colestază apare necroză moderată hepatocitară cu inflamaţie portală (ex. clorpromazină, eritromicină estolat) şi colestaza canaliculară, în care leziunile predomină centrolobular şi poate fi însoţită de infiltrat cu eozinofile (ex. steroizi anabolizanţi, anticoncepţionale orale).[53]

Tabel II.15. Toxice care produc hepatită acută colestatică (după [24, 28, 53, 70])

Toxicul	Mecanism	Exemple
Steroizi anabolizanţi Contraceptive orale	- creşterea permeabilităţii ce duce la retrodifuziunea acizilor biliari din canaliculele biliare; - creşterea colesterol-acetil CoA-transferazei urmată de acumularea esterilor colesterolului în membrana plasmatică cu fluidificarea ei; - inhibarea NaK-ATP-ază ce scade preluarea acizilor biliari.	Metiltestosteron Northnodrel cu mestranol
Neuroleptice	- formarea de complexe insolubile cu compuşii biliari.	Clorpromazina, Levomepromazina
Contraceptive orale	- interferarea cu transportul acizilor biliari prin scăderea fluidităţii membranei; - interferarea cu transportul acizilor biliari prin inhibarea ATP-azei Na-K-dependente.	
Faloidina –fig. II.4.	- interferarea cu secreţia biliară prin inhibarea ATP-azei Mg-dependente şi modificarea sistemului de microfilamente.	Amanita Phalloides
Antitiroidiene Antidiabetice orale Hormoni Toxice industriale Altele		Methimazole Clorpropamida Progestativi substituiţi la C17; Tiroxina Metilen dianilina Procarbazină

II.10. Mecanisme implicate în hepatotoxicitatea diverselor substanţe toxice

a) Solvenţii organici halogenaţi (ex. CCl_4) au efecte hepatotoxice prin:

1. eliberarea radicalilor activi după metabolizarea lor microzomală;
2. epuizarea rezervelor de glutation şi cisteină care chelează aceşti radicali inactivându-i;
3. legarea covalentă a metaboliţilor reactivi de citocromi hepatici reduşi, de enzimele SH- dependente şi de macromoleculele proteice membranare, blocând funcţia acestora;

Scanned with OKEN Scanner

4. peroxidarea lipidelor membranare cu modificări structurale majore şi cu încărcarea grasă citoplasmatică;
5. creşterea calciului ionizat intracelular prin blocarea recaptării sale în citomembrana reticulului endoplasmatic;
6. inhibiţia G-6-fosfatazei şi a metabolismului energetic celular;
7. scăderea conţinutului microzomial în fosfatidilcoline.[53, 73]

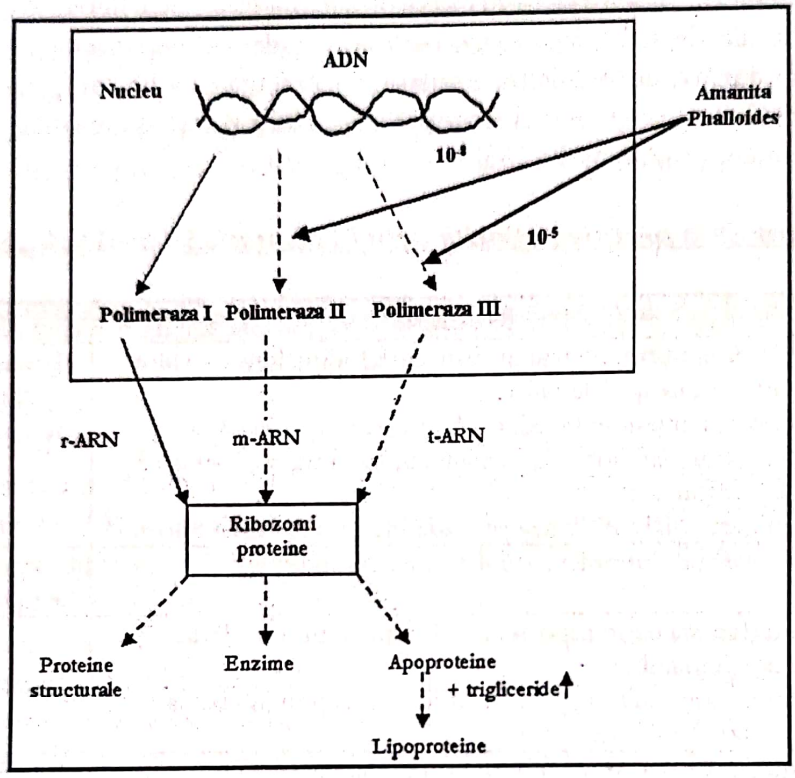


Fig.II.6. Mecanismul de acţiune al Amanita Phalloides (după R. Kahl, 1991)

b) Fosforul alb

Acţionează la nivel hepatocelular direct, nu prin radicali activi eliberaţi. Afectarea hepatică interesează principalele formaţiuni intracelulare. Leziunile predomină la nivelul mitocondriilor şi reticulului endoplasmic rugos, rezultând blocarea metabolismului energetic aerob (cresc piruvatemia, lactacidemia şi raportul lactat/piruvat). Este inhibată sinteza proteică (în special factorii hepatici ai coagulării, pseudocolinesteraza şi acizii nucleici). Sediul intim al acţiunii pare a fi la nivelul citocromului B5 şi P450.[21, 53]

c) Izoniazida (HIN)

Produce reacţii hepatotoxice de tip idiosincrazic (hipersensibilizare). 15-20% din pacienţii trataţi cu HIN ca unic agent pentru profilaxia TBC pot prezenta creşteri ale transaminazelor, însă doar 1% prezintă necroză hepatică severă ce impune oprirea tratamentului. Anumiţi factori explică reacţiile toxice relativ comune observate:

1. consumul simultan de alcool sau rifampicină poate creşte toxicitatea HIN prin inducţie enzimatică;

Scanned with OKEN Scanner

2. persoanele vârstnice sunt mai predispuse la reacţii toxice (peste 50 ani);
3. diferenţele genetice sunt importante, persoanele capabile să acetileze rapid HIN au probabilitate crescută de a face reacţii toxice datorită formării acetilhidrazinei care este apoi transformată de citocromul P450 într-un metabolit reactiv.
4. acetilatorii lenţi prezintă un risc crescut de reacţii toxice printr-o cale separată, ce conduce la formarea hidrazinei, ea însăşi toxică.

Experimental s-a demonstrat că:

- izoniazida nu produce necroze hepatocitare;
- acetilizoniazida determină ocazional necroze paucicelulare, potenţate de inductorii enzimatici;
- acetilhidrazina este una din cele mai puternice hepatotoxine cunoscute, provocând necroze hepatocitare întinse. [30, 41, 53, 71, 73]

d)Plumbul şi alte metale grele

Determină leziuni hepatocelulare prin acţiunea lor antienzimatică. Produc incluziuni intracelulare, alterări morfofuncţionale ale mitocondriilor, modificarea sintezei proteice şi efecte citogenetice. Particular, plumbul inhibă ciclul glicolitic EMBDEN-MEYERHOF, inhibă enzimele membranare SH - şi OH-dependente şi interacţionează cu ARN.[53, 73]

e)Cocaina.

De la mijlocul anilor 80, efectele hepatotoxice ale cocainei în supradoză au început să fie semnalate. În majoritatea cazurilor, afectarea hepatică a fost parte a unui sindrom ce a inclus rabdomioliză (ce poate cauza creşteri ale transaminazelor), coagulare intravasculară diseminată, hipotensiune, hipoxemie, hiperpirexie, cu un aspect histologic de necroză centrolobulară, adesea asociat cu steatoză microveziculară.

În patogenia hepatotoxicităţii cocainei sunt implicaţi radicalii liberi ai oxigenului, în special radicalul hidroxil, produs din reacţia NO cu anionul superoxid (O_2^-) via peroxinitrit.

Leziunile mitocondriale sunt de asemenea prezente. Experimental s-a studiat efectul cocainei în intoxicaţia acută asupra nivelelor mitocondriale de glutation redus, NADH şi NADPH, factori importanţi în apărarea celulară împotriva stresului oxidativ. Intoxicaţia cu cocaină nu a împiedicat funcţionarea mitocondriei, deşi s-a produs o creştere a peroxidării lipidice. Administrarea, concomitent cu cocaina, a unui inhibitor specific al sintezei glutationului, L-butionină-(S,R)-sulfoximină, a produs o afectare severă a funcţiei mitocondriale, o depleţie importantă a glutationului redus şi o agravare a peroxidării lipidice. Pe perioada intoxicaţiei cu cocaină, s-a evidenţiat o permeabilizare a membranei interne dependentă nespecific de calciu (deschiderea unor pori) care este responsabilă de pierderea parţială a funcţiei mitocondriale. Nivelul glutationului mitocondrial joacă un rol foarte important în protecţia integrităţii funcţionale a membranei interne mitocondriale împotriva stresului oxidativ indus de cocaină.

Modificările morfologice şi biochimice mitocondriale apar precoce în cursul afectării hepatice produse de cocaină.

Efectele expunerii repetate la cocaină sunt:

Scanned with OKEN Scanner

- stres oxidativ la nivelul mitocondriilor hepatice, evidenţiat experimental prin creşterea malondialdehidei (MDA) şi scăderea glutationului (GSH);
- nivelele sanguine ale aspartat-aminotransferazei (ASAT) şi glutation-S-transferazei (GST) cresc;
- scăderea stadiului 3 al respiraţiei şi a ratei de control respirator;
- scăderea complexului I, a succinat-citocrom C reductazei şi a complexului IV.

În concluzie, anomaliile funcţionale ale mitocondriei hepatice însoţesc peroxidarea lipidică produsă de cocaină, astfel încât mitocondria este una din ţintele principale în hepatotoxicitatea cocainei.

În condiţiile metabolizării pe calea citocromului P450, cocaina induce imunosupresie. Cocaina îşi favorizează propria sa metabolizare prin citocromul P450. Creşterea producerii de norcocaină în microzomi este catalizată în principal de enzimele citocromului P3A, în timp ce enzimele citocromului 2B10, deşi crescute, au un rol minor în toxicitatea hepatică a cocainei. În ciuda creşterii activităţii cocain-N-demetilazei microzomale, leziunile hepatice induse de cocaină sunt reversibile experimental. Inhibiţia metabolizării cocainei pe calea esterazei, şuntează metabolizarea cocainei pe o cale imunotoxică, în timp ce metabolizarea pe calea P450 poate fi critică pentru generarea de metaboliţi capabili să suprime formarea anticorpilor (răspunsul imun).

Cocaina produce atât necroză periportală cât şi mediozonală, în experiment pe animale tratate în prealabil cu inductori enzimatici de tip fenobarbital (James şi colab. 1987, Powell şi colab. 1991, Charles şi Powell 1992). Leziunile severe şi extensive, portale şi periportale, se produc de o manieră dependentă de doză. Degenerarea difuză a hepatocitelor începe la periferia regiunii periportale şi poate fi decelată prin microscopie electronică, una din leziunile cele mai precoce fiind dezorganizarea remarcabilă a reticulului endoplasmic. Afectarea hepatocitară progresivă se dezvoltă de maniera unei necroze confluente la periferia regiunii periportale. Rapiditatea afectării organitelor şi moartea celulară consecutivă, precum şi absenţa oricărui efect asupra citocromului P450 sau a nivelelor FAD-monooxigenazei par să diferenţieze leziunile periportale de cele de necroză centrolobulară, din experimentele pe animale în absenţa inducţiei enzimatice, ceea ce sugerează că cele două tipuri de leziuni apar prin mecanisme diferite. Leziunile periportale apar la periferia regiunii periportale şi progresează spre spaţiile portale odată cu creşterea dozei în timp.

Etanolul exacerbează toxicitatea hepatică a cocainei prin creşterea activităţii radicalilor liberi şi a peroxidării lipidice la nivel hepatic.

Cocaina creşte nivelul citocromului P2A4/5 într-o manieră dependentă de doză. Creşterea maximă a activităţii cumarin-7-hidroxilazei (de 4 ori), a conţinutului microzomal de citocrom P2A4/5 (de 3 ori) şi expansiunea nivelului de mARN (de 10 ori) coincid cu afectarea hepatică difuză detectabilă morfologic, în timp ce P450 total nu este afectat. Ulterior apare leziunea în zona III RAPPAPORT (pericentrală), în paralel cu declinul citocromului P2A4/5, mARN, conţinutului proteic şi activităţii cumarin-7-hidroxilazei.[3, 16, 32, 47, 60, 61, 67]

f) MDMA (ecstasy) este un drog stimulant şi halucinogen sintetic, înrudit cu amfetamina, metamfetamina şi mescalina.

MDMA determină un sindrom similar celui produs de cocaină, cu hipertermie fulminantă, cogulare intravasculară diseminată, rabdomioliză şi insuficienţă renală acută.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele hepatotoxice severe pot fi parte a acestui sindrom general. MDMA este metabolizat prin citocromul CYP2D6. Şobolanii cu deficit al acestei enzime au un răspuns termic exagerat la MDMA, sugerând că persoanele cu o deficienţă genetică a CYP2D6 (5% din populaţia de rasă albă) pot fi predispuse la afectare hepatică şi hipertermie MDMA-indusă. Atât ingestia sporadică, cât şi consumul regulat de MDMA pot avea efecte hepatotoxice izolat, pe o perioadă de zile sau săptămâni. Episoade repetate de afectare hepatică au fost de asemenea consemnate. Uneori este necesar transplantul hepatic de urgenţă, altfel afecţiunea este fatală.

Au fost descrise 2 tipuri de toxicitate a MDMA. Un tip este similar celui descris pentru cocaină, cu efecte sistemice acute (hipertermie, rabdomioliză, insuficienţă renală) şi cu dezvoltarea unei afectări hepatice toxice severe la scurt timp după ingestie. Al doilea tip, aparent nelegat de hipertermie, se caracterizează prin apariţia unei hepatite tardive, uneori cu caracter fulminat, fără alte manifestări sistemice. În cazul dezvoltării acute a leziunilor hepatice, screening-ul toxicologic poate evidenţia MDMA, însă în cazul afectării hepatice tardive, este neclar rolul MDMA sau al metaboliţilor săi în patogenie. Biopsiile hepatice evidenţiază necroză centrală şi mediozonală la pacienţii cu toxicitate acută, sistemică a MDMA şi necroză masivă sau focală, cu inflamţie la pacienţii cu afectare hepatotoxică tardivă, izolată. Poate fi prezentă steatoza şi un infiltrat inflamator eozinofil în unele cazuri, ceea ce sugerează un mecanism imunologic.

MDMA poate determina hiperpirexie cu insuficienţă hepatică. În cazurile fatale, s-a descris necroză hepatică masivă cu steatoză microveziculară, aspect sugestiv pentru acţiunea hiperpirexiei. Ulterior, un spectru de boli hepatice neasociate cu hiperpirexia s-au descris în cazul consumatorilor de MDMA. Spectrul clinic constă în afecţiuni de gravitate medie, autolimitante, până la afecţiuni letale, iar aspectele histologice descrise au fost de hepatită colestatică moderată până la necroză hepatică submasivă cu regenerare nodulară. Variabilitatea în durata consumului de drog, absenţa corelaţiei între doza administrată şi severitatea leziunilor hepatice, precum şi prezenţa eozinofiliei sugerează o reacţie toxică de tip hipersensibilizare sau idiosincrazică. În cazuri rare hepatita s-a dezvoltat după o singură doză de MDMA, însă recurenţa hepatitei după consum repetat al drogului este sugestivă pentru un mecanism imunologic. Deşi multe cazuri de suferinţă hepatică datorată MDMA fără insuficienţă hepatică fulminantă s-au rezolvat, unele cazuri au evoluat spre o boală cronică, uneori asociată cu cicatrici hepatice. [67]

g) Acetaminofenul (Paracetamol) – se va discuta în capitolul de hipoglicemii medicamentoase.

h) alcoolul etilic – se va discuta în capitolul de hipoglicemii alcoolice.

i) preparatele de fier – se vor discuta în capitolul de hipoglicemii medicamentoase.

j)toxinele din ciupercile necomestibile (Amanita phalloides, Amanita verna, Amanita virosa, genul Lepiota şi Galerina etc.). – se vor discuta în capitolul de hipoglicemii în insuficienţa hepatică acută toxică.

Scanned with OKEN Scanner

II.10.1. Patogenia hipoglicemiei din insuficienţa hepatică fulminantă toxică.

Hipoglicemia, complicaţie frecventă şi gravă în insuficienţa hepatică fulmiantă, se întâlneşte la 40% din bolnavii adulţi, mai frecvent la copii. Se poate instala brutal. Hipoglicemia este considerată ca un semn al insuficienţei hepatice acute. Hepatectomia experimentală permite supravieţuirea numai dacă animalul primeşte perfuzii cu glucoză. La om, administrarea de glucoză nu corectează tulburările psihice caracteristice encefalopatiei din insuficienţa hepatică şi nu previne coma şi moartea. La aceşti bolnavi s-au evidenţiat concentraţii crescute de acid lactic şi piruvic în sânge şi LCR, deşi nivelul glicemiei este în limite normale. Aceasta presupune tulburarea utilizării glucozei la nivelul sistemului nervos, cu perturbarea etapelor de degradare aerobă, încă din faza de intrare în ciclul Krebs. Cauza o reprezintă incapacitatea ficatului de a sintetiza atât cocarboxilaza din vitamina B_1, cât şi cantitatea suficientă de coenzimă A. În acelaşi timp, cantităţile mici de substrat ce intră în ciclul Krebs sunt blocate în etapa alfa-cetoglutarat → succinat, din cauza concentraţiei mari de NH_2.

Hepatocitul este singura celulă în care este prezentă G-6-fosfataza, enzimă ce catalizează reacţia furnizoare de glucoză liberă, utilizată ca sursă energetică.

Faptul că la animalele hepatectomizate administrarea de glucoză corectează doar scurt timp hipoglicemia şi coma pe care o induce hepatectomia, permite o concluzie: principalul mecanism rapid de eliberare a glucozei este glicogenoliza, limitată de cantitatea depozitelor hepatice de glicogen.

Gluconeogeneza este un proces lent, ce necesită pe lângă efectori hormonali (glucocorticoizi, glucagon) şi setul de enzime ce permite interconversia lipide-peptide-glucide, enzimele necesare nemaifiind sintetizate în insuficienţa hepatică acută.

Creşterea necesităţilor de glucoză accentuează deficitul de energie, ceea ce conduce la hepatonecroză şi deci la scăderea numărului de hepatocite funcţionale. Consecinţa o reprezintă tulburarea căilor metabolice ce asigură sinteza glicogenului şi procesul de gluconeogeneză cât şi a căilor metabolice ce asigură glicogenoliza şi utilizarea glucozei, dar şi scăderea rezervelor de glicogen hepatic. Toate acestea fac ca debitul glucozat hepatic să nu mai poată asigura necesarul de glucoză pentru periferie. În stadiile finale ale insuficienţei hepatice apare hipoglicemia.

Modificarea metabolismului anumitor hormoni, ca insulina, glucagonul sau somatostatina poate juca un rol în geneza acestei hipoglicemii.

Insulinemia la bolnavii cu hepatită acută fulminantă este crescută. Această creştere se datorează fie unui efect de degradare a acesteia la nivel hepatic (număr mic de hepatocite funcţionale ce nu mai asigură catabolizarea insulinei adusă de sângele port), fie unui deficit al utilizării în periferie. Manifestările clinice de hipoglicemie sunt mascate de encefalopatie, iar pentru identificarea ei se impune determinarea orară a glicemiei.[10, 28, 29, 66, 70]

II.10.2. Acţiunea toxică directă asupra metabolismului glucidic

Tulburările metabolismului glucidic în intoxicaţiile acute exogene sunt şi consecinţa acţiunii directe a diverselor toxice asupra metabolismului glucozei. Substanţele inhibitorii ale metabolismului glucozei sunt citotoxice generale (metale grele, fluoroacetatul, derivaţii arsenului trivalent, arsinele, agenţii oxidanţi, CO, cianurile). Ele

Scanned with OKEN Scanner

afectează concomitent ficatul, rinichiul, miocardul şi SNC, acesta din urmă fiind cel mai sever afectat, deoarece neuronii nu pot utiliza în loc de glucoză acizi graşi ca sursă energetică.[53]

Tabel II.16. Inhibitorii enzimelor implicate în metabolismul glucozei [53]

Enzima	Toxice inhibitorii
Hexokinaza	N-acetil glucozamina, nitrozamina
Fosfoglucomutaza, aldolaza, glutamic-dehidrogenaza	Fluorul, metale grele
Fosfofructokinaza	Iodoacetatul
Triozofosfat-izomeraza	Fosfaţii
Triozofosfat-dehidrogenaza	Iodoacetatul, metale grele, agenţii oxidanţi, peroxidanţii
Oxalo-succinic-decarboxilaza	Pirofosfaţii
Alfa-cetoglutaric-dehidrogenaza	Arseniţii, hidroxilamina
Fumaraza , lacticdehidrogenaza	Iodul, tiocianatul
Malic-dehidrogenaza	Oxaloacetatul
Aspartaza	Etilendamina, oxalatul, pirofosfatul
Succinoxidaza	Derivaţii arsenului trivalent
Citocromoxidaza	Oxid de carbon, cianuri

BIBLIOGRAFIE

1. Adamson U., Efendic S., Lins P.E., Wajngot A. – Effect of somatostatin on insulin-induced hypoglycemia in man, Acta Med Scand, 212(1-2):33-7, 1982.
2. Ambuhl P.M., Ballmer P.E., Krahenbuhl S. – Fulminant hepatitis: pathogenesis, clinical aspects and management, Journal Suisse de Medecine, 124 (9) :368-380, 1994.
3. Aoki K., Ohmori M., Takimoto M., Ota H., Yoshida T. – Cocaine-induced liver injury in mice is mediated by nitric oxide and reactive oxygen species, Eur. J. Pharmacol. 1997, oct.; 336 (1):43-49.
4. Bădescu Magda - Zincul, o speranţă pentru diabetici.
5. Baran Dana – Dimensiunea cronobiologică în medicină, Edit. APOLLONIA, 1998.
6. Blazka M.E., Bruccoleri A., Simeonova P.P., Germolec D.R., Pennypacker K.R., Luster M.I. – Acetaminophen-induced hepatotoxicity is associated with early changes in AP-1 DNA binding activity, Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol., 92 (3) :259-273, 1996.
7. Boelsterli U.A., Zimmerman H.J., Kretz-Rommel A.-Idiosyncratic liver toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs: molecular mechanisms and pathology, Crit. Rev. Toxicol.; 25(3): 207-235, 1995.
8. Borba-Murad G.R., Vardanega-Peicher M., Souza H.M., Lopes G., Fonseca M.H., Bazotte R.B. – Hypoglycemia induced by insulin increases hepatic capacity to produce glucose from gluconeogenic amino acids, Zhongguo Yao Li Xue Bao, 20(12):1083-6, 1999.

Scanned with OKEN Scanner

9. Bosia J.D., Borzi S., Cocozzella D., Corallini O., Mayet M., Malca M., Padrone M., Rivero A., Cecchi G., Fraquelli E., Curciarelle J.O. – Acute liver failure by diphenylhydantoin, Acta Gastroenterol Latinoam, 30(2):73-6, 2000.
10. Buligescu L. - Bolile ficatului, căilor biliare şi pancreasului, vol.1,2, Edit. MEDICALĂ, 1981.
11. Cersosimo E., Garlick P., Ferretti J. – Renal glucose production during insulin-induced hypoglycemia in humans, Diabetes, 48(2):261-6, 1999.
12. Chan J.C., Cockram C.S., Critchley J.A.- Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management, Drug Saf., 15(2): 135-57, 1996.
13. Darnis F., Polonovski J.-Grandes fonctions métaboliques du foie (Notions de base concernant la biochimie hépatique)- Encycl. Méd. Chir., Foie-Pancréas, 7005 B ^{10}, 5- 1983.
14. De Man R.A., Wilson J.H., Tjen H.S.- Acute liver failure caused by methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"), Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 137 (14): 727-729, 1993.
15. Deidiker R., De Mello D.E. – Propylthiouracil - induced fulminant hepatitis: case report and review of the literature, Pediatr. Pathol. Lab. Med.; 16(5): 845-852, 1996.
16. Devi B.G., Chan A.W. – Impairment of mitochondrial respiration and electron transport chain enzymes during cocaine-induced hepatic injury, Life Sci.; 60(11): 849-855, 1997.
17. Dincă Mihaela, Georgescu E.F. – Homeostazia glicemică în boala cronică hepatică, Fundaţia Scrisul Românesc, 1999.
18. Duelli R., Staudt R., Duembgen L., Kuschinsky W. – Increase in glucose transporter densities of Glut3 and decrease of glucose utilization in rat brain after one week of hypoglycemia, Brain Res, 831(1-2):254-62, 1999.
19. Efron D., South M., Volpe J.J., Inder T. – Cerebral injury in association with profound iatrogenic hyperglycemia in a neonate, Eur J Paediatr Neurol; 7(4): 167-71, 2003.
20. Farrell G.C. – Drug-induced hepatic injury, J. Gastroenterol. Hepatol.; 12 (9-10) : S242- S250, 1997.
21. Fernandez O.U., Canizares L.L.- Acute hepatotoxicity from ingestion of yellow phosphorus-containing fireworks, J. Clin. Gastroenterol.; 21(2): 139-142, 1995.
22. Gais S., Born J., Peters A., Schultes B., Heindl B., Fehm H.L., Werner K. – Hypoglycemia counterregulation during sleep, Sleep; 26(1): 55-9, 2003.
23. Garbino J., Henry J.A., Mentha G., Romand J.A. - Ecstasy ingestion and fulminant hepatic failure: liver transplantation to be considered as a last therapeutic option, Vet Hum Toxicol, 43(2):99-102, 2001.
24. Georgescu M. – Bolile ficatului, Ed. Aius, 1996.
25. Goetting M.G., Gebara B.M. – Hypoglycemia in children, Emergency Medicine Plus: A Comprehensive Study Guide, 4th Edition, 1996.
26. Goodman&Gilman's – The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, 1996.
27. Greaves R.R., Agarwal A., Patch D., Davies S.E., Sherman D., Reynolds N., Rolles K., Davidson B.R., Burroughs A.K. – Inadvertent diclofenac rechallenge

Scanned with OKEN Scanner

from generic and non-generic prescribing, leading to liver transplantation for fulminant liver failure, Eur J Gastroenterol Hepatol, 13(1):71-3, 2001.
28. Grigorescu M., Pascu O.-Tratat de gastroenterologie clinică, vol.2, Ed. Tehnică,1997.
29. Grippon P. et Opolon P. - Insuffisance hépatocellulaire aiguë- Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Foie-Pancréas, 1988.
30. Heathcote J., Wanless I.R . – Hepatotoxicity: newer aspects of pathogenesis and treatment, Gastroenterologist; 3(2): 119-129, 1995.
31. Heller S.R. – Abnormalities of the electrocardiogram during hypoglycemia: the cause of the dead in bed syndrome?; Int J Clin Pract Suppl; (129): 27-32, 2002.
32. Jeong T.C., Jordan S.D., Matulka R.A., Stanulis E.D., Kaminski E.J., Holsapple M.P. – Role of metabolism by esterase and cytochrome P-450 in cocaine-induced suppression of the antibody response, J. Pharmacol. Exp. Ther.; 272(1): 407-416, 1995.
33. Jeserich M., Ihling C., Allgaier H.P., Berg P.A., Heilmann C. – Acute liver failure due to enalapril, Herz, 25(7):689-93, 2000.
34. Kamijo Y., Soma K., Aoyama N., Fukuda M., Ohwada T. – Myocardial infarction with acute insulin poisoning - a case report, Angiology, 51(8):689-93, 2000.
35. Laitinen T., Huopio H., Vauhkonen I., Camaro C., Hartikainen J., Laakso M., Niskanen L. – Effects of euglycemic and hypoglycemic hyperinsulinaemia on sympathetic and parasympathetic regulation of haemodynamics in healthy subjects, Clin Sci (Lond); 105(3): 315-22, 2003.
36. Lamarche L., Yamaguchi N., Peronnet F. - Selective hypoglycemia in the liver induces adrenomedullary counterregulatory response, Am.J.Physiol., 270(6 Pt 2): R1307-R1316, 1996.
37. Lammert F., Matern S.- Hepatic diseases caused by drugs, Schweiz Rundsch Med Prax; 86(29-30): 1167-1171, 1997.
38. Larrey D. – Drug-induced hepatitis: epidemiologic, clinical, diagnostic and physiopathologic aspects in 1995, Rev. Med. Interne; 16 (10), 1995.
39. Larrey D. – Liver involvement in the course of phytotherapy, Presse Med.; 23(15): 691-693, 1994.
40. Lee S., Harris N.D., Robinson R.T., Yeoh L., Macdonald I.A., Heller S.R. – Effects of adrenaline and potassium on QTc interval and QT dispersion in man, Eur J Clin Invest; 33(2): 93-8, 2003.
41. Lee W. M. - Medical progress: Drug-induced hepatotoxicity, N Engl J Med, vol. 349, nr. 17, 1995.
42. Lee W. M. - Medical progress: Drug-induced hepatotoxicity, N Engl J Med, vol. 333, nr. 5, 474-85, 2003.
43. Lehninger A.L. – Biochimie, vol. 1, Ed. Tehnică, 1987.
44. Lewis J.H., Zimmerman H.J. – Drug-induced liver disease, Med Clin North Am; 73: 775-92, 1989.
45. Looser M.R., Payen D. - Mechanisms of liver damage, Semin. Liver Dis.; 16(4): 357-367, 1996.
46. Makin A.J., Williams R. - Acetaminophen-induced hepatotoxicity: predisposing factors and treatments, Adv. Intern. Med.; 42: 453-483, 1997.

Scanned with OKEN Scanner

hypoglycaemia-induced alterations in cardiac repolarisation, Br J Clin Pharmacol; 55(3): 246-51, 2003.
65. Rosenthal J. Miranda, Stephanie A. Amiel, Lidia Yágüez, Edward Bullmore, David Hopkins, Mark Evans, Andrew Pernet, Helen Reid, Vincent Giampietro, Chris M. Andrew, John Suckling, Andrew Simmons, Stephen C.R. Williams - The Effect of Acute Hypoglycemia on Brain Function and Activation: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study, Diabetes 50(7):1618-1626, 2001.
66. Saragea M., Pereţianu D.- Tratat de fiziopatologie, vol. III, Ed. Academiei Române, 1994.
67. Scully R.E., Mark E.J., McNeelly W.F., Shepard J.O., Ebeling S., Ellender S.M., Peters C.C. – Case 6-2001. Case Records of the Massachusetts General Hospital, N Engl J Med, vol.344, no.8, 591-99, 2001.
68. Service F.J. – Hypoglycemic disorders, N Engl J Med, vol.332, nr.17, 1144-1152, 1995.
69. Sheikh N.M., Philen R.M., Love L.A.-Chaparral-associated hepatotoxicity, Arch. Intern. Med.;157(8): 913-919, 1997.
70. Sherlock Sheila & Dooley J. – Diseases of the Liver and Biliary System, 9th Edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford,1993.
71. Singh J., Garg P.K., Tandon R.K.- Hepatotoxicity due to antituberculosis therapy. Clinical profile and reintroduction of therapy, J. Clin. Gastroenterol.; 22(3): 211-214, 1996.
72. Smoak I.W., Branch S. – Glut-1 expression and its response to hypoglycemia in the embrionic mouse heart, Anat.Embryol (Berl), 201(5): 327-33, 2000.
73. Stanciu C. - Gastroenterologie practică, vol.2; Patologia ficatului, Edit. JUNIMEA, 1979.
74. Şuţeanu Ş. - Actualităţi în medicina internă, Ed. Medicală,1991.
75. Tintinalli J.E., Ruiz E., Krome R.L. – Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 4th edition, 1996.
76. Tkacs N.C., Dunn-Meynell A.A., Levin B.E.-Presumed apoptosis and reduced arcuate nucleus neuropeptide Y and proopiomelanocortin mRNA in non-coma hypoglycemia, Diabetes, 49(5): 820-26, 2000.
77. Van Battum P.L., Van de Vrie W., Metselaar H.J., Verstappen V.M., Zondervan P.E., De Man R.A. – Acute liver failure ascribed to nefazodone: importance of "postmarketing surveillance" for recently introduced drugs, Ned Tijdschr Geneeskd, 144(41):1964-7, 2000.
78. Voicu V.A.-Toxicologie clinică, Ed. Albatros, 1997.
79. Voiculescu M.- Actualităţi în hepatologie, Edit. INFOMEDICA, 1996.
80. Wahren J.P., Ekberg K., Fernqvist-Forbes E., Nair S. - Brain substrate utilisation during acute hypoglycaemia, Diabetologia, 42(7): 812-8, 1999.
81. Woolf A. – Cocaine poisoning, Massachusetts Poison Control System - Clinical Toxicology Review, vol.18, nr.8, p.1-7, 1995.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul III. DIAGNOSTICUL HIPOGLICEMIILOR

Manifestările clinice ale hipoglicemiei sunt tot atât de variate şi numeroase ca şi cauzele ei. Multe din semne sau simptome nu sunt specifice, depind de disfuncţia cerebrală, iar uneori sunt absente la valori glicemice scăzute. Alteori chiar când simptomele au fost ameliorate de adimistrarea intravenoasă (i.v.) de glucoză, lipseşte relaţia cu hipoglicemia.

La un prim consult, pe baza semnelor clinice, de multe ori pacienţii sunt îndreptaţi eronat către alte servicii, precum cel de neuropsihiatrie, dacă nu sunt cunoscuţi diabetici sub tratament insulinic sau cu hipoglicemiante orale. În alte cazuri, probabil că diagnosticul de hipoglicemie nu se poate pune, din cauza heterogenităţii simptomelor.

Totodată, un diagnostic corect de hipoglicemie toxică are o sancţiune terapeutică la îndemână (glucoză per os sau parenteral), cu o evoluţie spectaculos favorabilă a unui caz aparent dificil iniţial.

Hipoglicemiile medicamentoase nediabetice pot apare atât în tratamentul specific al unor afecţiuni, cât şi în intoxicaţiile acute cu aceste medicamente. Numărul substanţelor chimice cu potenţial hipoglicemiant a crescut considerabil în ultimele decenii (tabel III.1.).

Tabel III.1. Agenţi cu potenţial hipoglicemiant [12, 17, 31, 32, 35, 41, 42]

• Insulină; • Hipoglicemiante orale; • Alcool etilic; • Salicilaţi; • Beta-blocante; • Antiaritmice (Disopiramida, Cibenzolina); • Pentamidina; • Chinina şi clorochinul; • Propoxifen; • Oxitetraciclinele; • Paracetamolul; • Acidul paraaminobenzoic; • Inhibitorii de monoaminoxidază; • Clorpromazina şi alte fenotiazine; • Barbituricele; • Lidocaina; • EDTA;	• Amfetamine; • Perhexilina; • Nicotinamida; • Litiul; • Fierul; • Magneziul; • Amitriptilina; • Indometacinul; • Fenilbutazona; • Sulfametazolul; • Ritodrina; • Haloperidolul; • Halofenat; • THAM; • Bishidroxicumarină; • Dimercaprol; • Izoproterenol; • Cloramfenicol; • Fenitoina; • Biseptol; • Hipoglicină (akee);	• Doxiciclină; • Stanozolol; • Insecticid carbamat; • Izoniazidă; • Metanol; • Metotrexat; • Agenţi citotoxici; • Organofosforice; • Propranolol + etanol; • Didanozină; • Fluoxetin; • Sertralin; • Fenfluramină; • 6-mercaptopurină; • Diuretice tiazidice; • Tioglicolat; • Tremetol; • Clofibrat; • Inhibitori ECA; • Orfenadină; • Kerola (plantă).

Multe din substanţele chimice înscrise în tabelul III.1 induc rareori o hipoglicemie, cazurile descrise fiind rare sau unice. Dintre acestea menţionăm: tetraciclinele,

Scanned with OKEN Scanner

indometacinul, ritodrina, clorpromazina, maleatul de perhexilină, antidepresivele triciclice, nicotinamida, litiul, magneziul sau fenitoina.[28]

Frecvenţa hipoglicemiilor induse de substanţele menţionate în tabelul III.1 este în mare măsură proporţională cu extinderea utilizării clinice a substanţelor cu potenţial hipoglicemiant. Aşa se explică de ce pe primele locuri sunt hipoglicemiile induse de salicilaţi, beta-blocante, antiaritmice sau etanol.

Hipoglicemiile medicamentoase se produc de cele mai multe ori pe fondul unor tare organice, în primul rând hepatice şi renale, aceste organe fiind implicate în metabolizarea şi eliminarea celor mai variaţi compuşi chimici. Se adaugă în plus restricţiile alimentare impuse de diferitele afecţiuni sau ingestia, cunoscută sau nu, de alcool.

După Mincu, variabilitatea mare a simptomelor de hipoglicemie se datoreşte unor factori multipli: variabilităţii pragului hipoglicemic de la persoană la persoană; răspunsului variabil al diferitelor organe sau a diferitelor funcţii la hipoglicemie; valorilor glicemice variabile înregistrate la pacienţii diagnosticaţi cu hipoglicemie, înscrise între 10 şi 50 mg/dl; vitezei variabile de scădere a glicemiei de la caz la caz; simptomatologiei variabile de la o vârstă la alta; cauzelor diferite de hipoglicemie ce pot antrena un mănunchi de simptome care sunt legate de cauza primară, de exemplu o tumoră secretantă de insulină, cu sindrom de compresiune; potenţialul hipoglicemiant variabil al diferiţilor factori recunoscuţi ca inductori ai scăderilor glicemice; structurii psihice diferite între indivizi, etc. [31]

Hipoglicemia poate fi suspectată pe baza simptomelor, care sunt nespecifice sau identificată printr-un test de sânge la un pacient care nu este suspectat clinic de a avea hipoglicemie. În ultima situaţie, posibilitatea unei hipoglicemii "false", datorită utilizării glucozei de către eritrocite sau de către leucocitele leucemice în tubul de recoltare trebuie luată în considerare, aşa cum trebuie luată în calcul şi posibilitatea ca pacientul să se fi adaptat la o hipoglicemie moderată de lungă durată, prin modificări nutriţionale sau de altă natură.

III. 1. Diagnosticul clinic al hipoglicemiei

În faza iniţială de investigare a unei hipoglicemii, trebuie răspuns la unele chestiuni majore. Acestea includ distincţia între hipoglicemia à jeun şi reactivă, precum şi relaţia între hipoglicemie şi diverse simptome şi semne. Aceasta presupune un istoric şi o anamneză amănunţită atât de la pacient cât şi de la familia acestuia, incluzând date despre medicaţia folosită şi efortul de obţine probe biologice din timpul episoadelor spontane, înainte de administrarea alimentelor sau a glucozei i.v. Dacă se suspectează hipoglicemie se vor recolta 10-20 ml sânge înafara celui necesar pentru determinarea glicemiei, pentru teste adiţionale precum insulinemie, peptid C, cortizol, nivelul sulfonilureicelor şi altele, cerute de indiciile furnizate de anamneză şi examenul obiectiv.

Dacă hipoglicemia se manifestă la un pacient cunoscut deja cu o anumită boală, sau la care istoricul şi examenul fizic orientează spre anumite sindroame, cunoscute că se asociază cu hipoglicemie, evaluarea consecutivă va fi condusă mai departe de aceste elemente şi poate va fi mai limitată. Dacă se documentează o hipoglicemie fără o indicaţie clară asupra relaţiei sale cu postul sau cu unele simptome specifice şi dacă pacientul este în general sănătos, hipoglicemia à jeun şi provocarea simptomelor de către

Scanned with OKEN Scanner

aceasta trebuie documentată. Odată demonstrată hipoglicemia à jeun, trebuie făcut diagnosticul diferenţial etiologic între insulinom, hipoglicemia prin administrarea sau ingestia de insulină respectiv sulfonilureice sau alte toxice cu potenţial hipoglicemiant şi, mai puţin obişnuit, de o deficienţă hormonală sau o tumoră solidă inaparentă (fig. III.1, III.2).

Simptomele şi semnele clinice întâlnite în timpul hipoglicemiilor pot fi clasificate în trei categorii: semne de activare simpato-adrenergică; semne de neuroglicopenie; semne de suferinţă din partea altor organe (tabel III.2.).

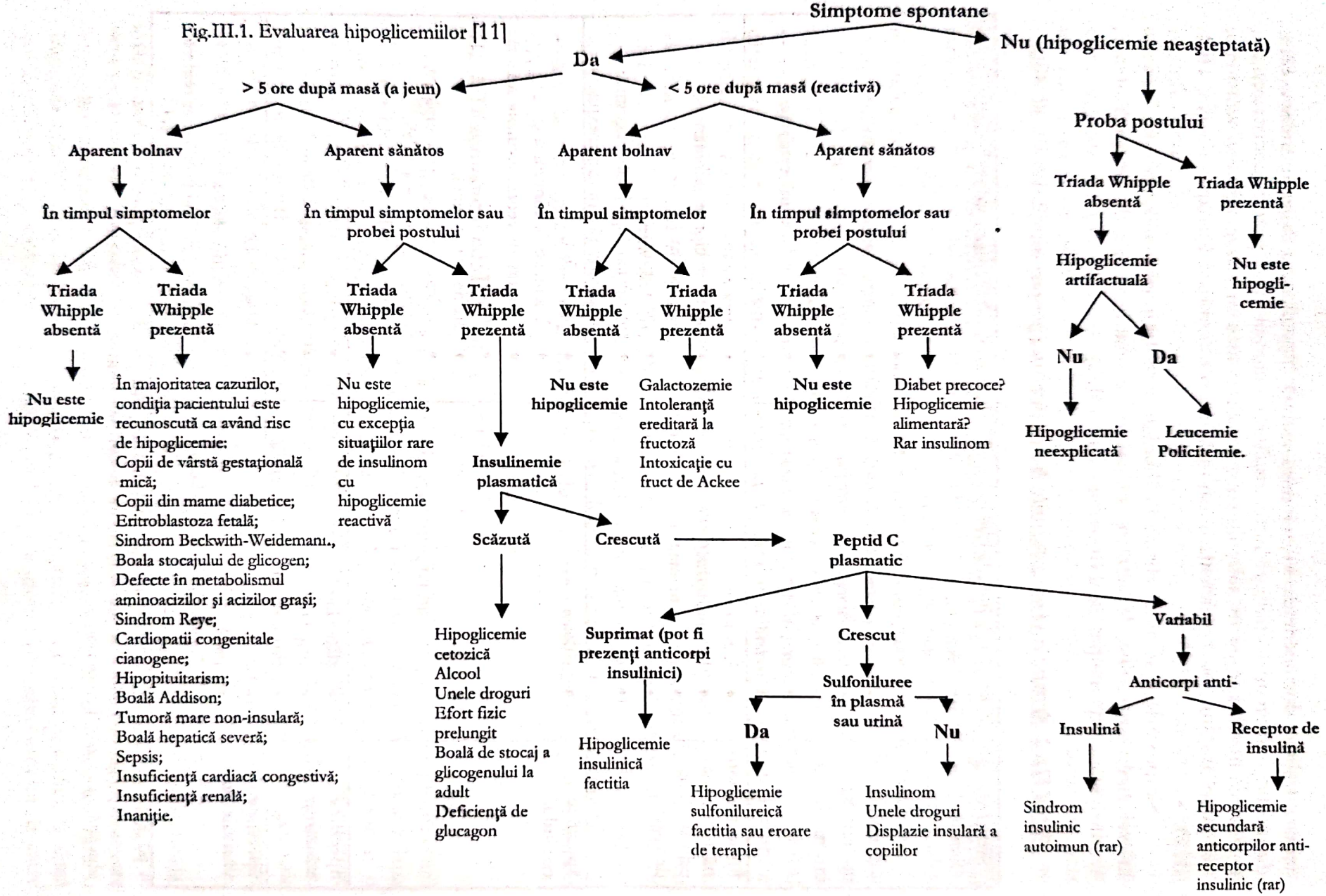
Tabel III.2. Semnele şi simptomele hipoglicemiei (adaptat după[9, 14, 30, 42, 47])

Simptome	Adrenergice[1]	Neuroglicopenice[2]
Comune	• transpiraţii • tahicardie • tremurături • nervozitate • iritabilitate • foame • greţuri • vărsături[3]	• cefalee • diplopie • confuzie • comportament anormal • amnezie • convulsii • pareze şi "atacuri" cerebrale • comă
Specifice nou-născutului (în primele 2 zile de viaţă)	• hipotonie; • letargie, apatie; • refuzul hranei; • agitaţie; • convulsii;	• cianoză; • apnee, tahipnee, tulburări respiratorii; • hipotermie; • insuficienţă cardiacă congestivă; • stop cardio-respirator inexplicabil;
Specifice copilului	• paloare	• privire fixă, • dificultate de concentrare; • tulburări de vedere (acuitate scăzută); • dizartrie; • ataxie, somnolenţă; • deficite neurologice (hemiplegie, afazie), parestezii, ameţeli, contractură de decerebrare sau decorticare.
Specifice adultului	• slăbiciune • palpitaţii • furnicături în gură şi degete	• apatie • hipertensiune
Specifice vârstnicului	• slăbiciune • palpitaţii • furnicături în gură şi degete	• hipotermie • deprimare, stupor • tulburări de comportament (judecate greşit ca stare de ebrietate)

[1] Produse prin creşterea activităţii sistemului nervos simpatic; pot fi declanşate printr-o scădere rapidă a concentraţiei glucozei; [2] Produse prin scăderea metabolismului energetic în celulele nervoase; necesită o scădere absolută a glucozei.[3] Neobişnuite.

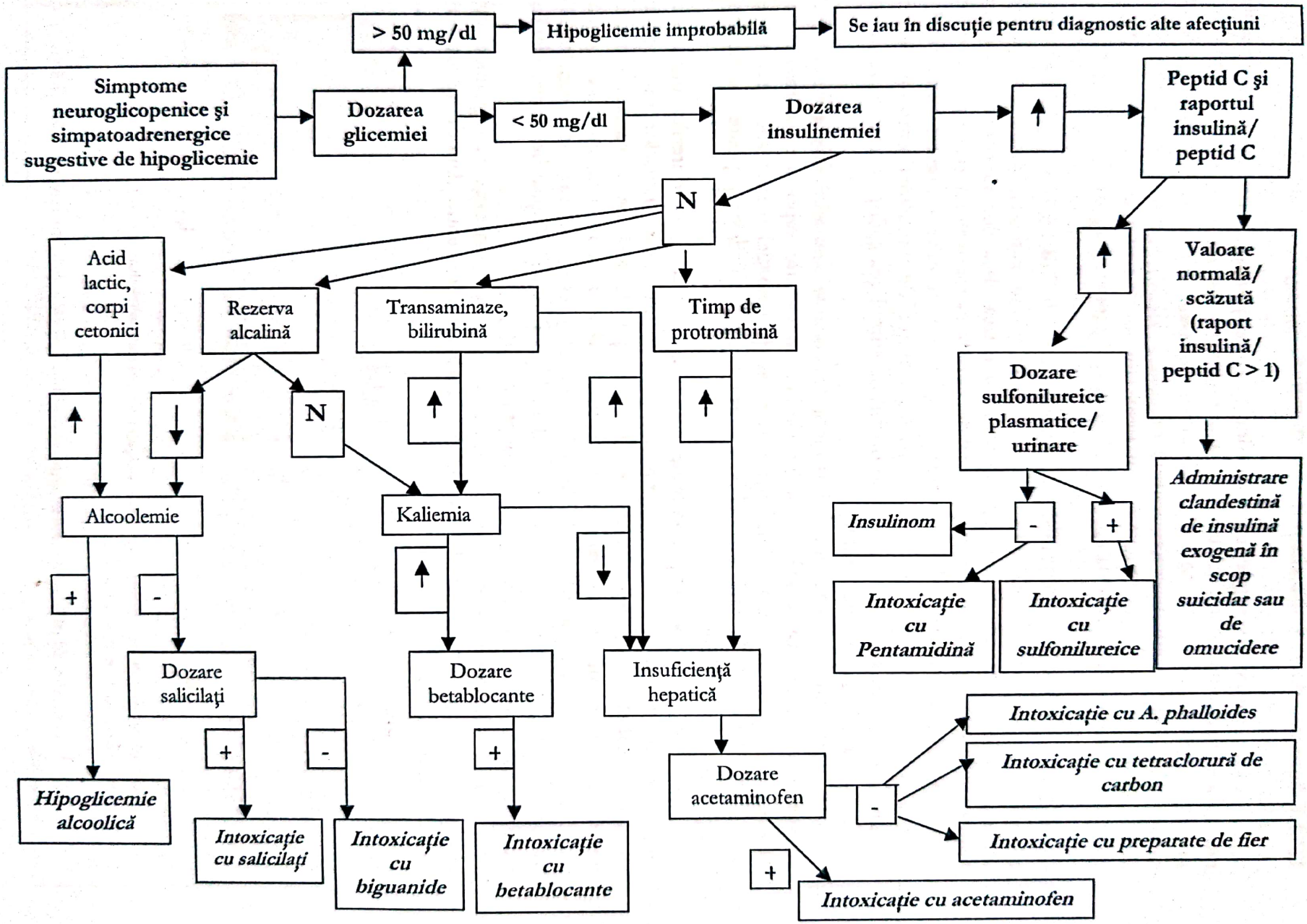
Scanned with OKEN Scanner

Fig.III.1. Evaluarea hipoglicemiilor [11]



Scanned with OKEN Scanner

Fig.III.2. Algoritm de diagnostic etiologic al hipoglicemiei de cauză toxică [23]



Scanned with OKEN Scanner

III.1.1. Semnele de activare simpato-adrenergică.

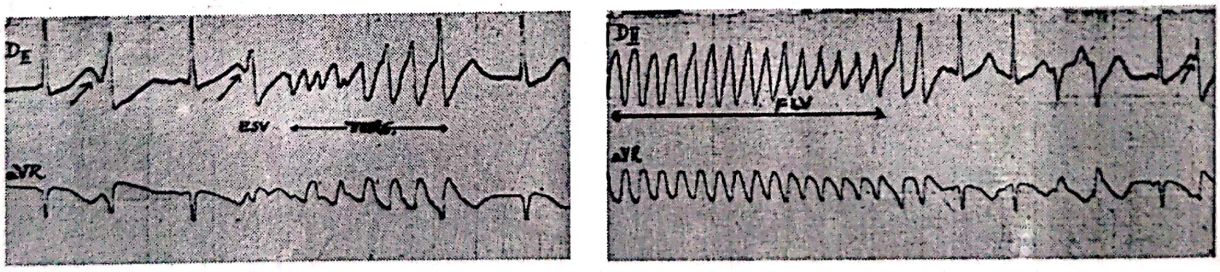
Scăderea glicemiei reprezintă unul din cele mai puternice stresuri pentru celula nervoasă dependentă energetic de glucoză. Ca urmare vor apare numeroase tulburări nervoase, încadrate în ceea ce s-a numit neuroglicopenie. În cadrul acestora, un loc deosebit îl ocupă răspunsul simpato-adrenergic (tabel III.2.), declanşat de o stimulare a sistemului nervos vegetativ, undeva pe parcursul lanţului de structuri specifice, începând de la nivelul cortexului şi până la receptorii alfa şi beta-adrenergici periferici.[31]

Principalele semne simpato-adrenergice, considerate ca elemente de avertizare a organismului ajuns la limita inferioară a unui parametru biochimic important sunt: tahicardie şi palpitaţii (exprimând activarea simpaticului cardiac), paloare (exprimă vasoconstricţia periferică), transpiraţii (exprimă activarea glandelor sudoripare de către fibrele simpatice), tremurături (date probabil de stimularea tonusului nervilor simpatici ce inervează muşchii), senzaţia de gol epigastric (dată de stimularea vagului abdominal), foamea (dată de creşterea contracţiilor gastrice şi eventual de stimularea centrului foamei de către glicopenie) şi anxietatea (dată probabil de stimularea căilor vegetative aflate în relaţie funcţională cu sistemul limbic).

Trebuie avut în vedere că administrarea de blocante beta-adrenergice neselective înlătură sau previne tulburările ritmului cardiac induse de hipoglicemia insulinică. Absenţa simptomelor simpato-adrenergice la pacienţii diabetici prezentând neuropatie vegetativă, datorită absenţei semnelor de avertizare adrenergice, poate determina hipoglicemii extrem de grave.

În cadrul reacţiei simpato-adrenergice trebuie incluse şi durerile anginoase înregistrate în cursul unei hipoglicemii. Ele s-ar putea datora nevoilor metabolice crescute datorită tahicardiei, pe de o parte, iar pe de altă parte vasoconstricţiei coronariene. Ischemia coronariană poate fi ocazional atât de intensă, încât să inducă instalarea infarctului miocardic.[31] Literatura citează şi cazuri în care se înregistrează tulburări severe de ritm ventricular secundare hipoglicemiei (tahicardie ventriculară), rezolvate prompt în momentul corecţiei hipoglicemiei.[7]

Din experienţa personală, pot menţiona un caz de intoxicaţie cu biguanide, cu hipoglicemie severă (20 mg/dl) la care am surprins tahicardie ventriculară de tip torsada vârfului şi flutter ventricular (fig.III.3).[25]



a. b.

a. scurt lambou de tahicardie ventriculară cu aspect de torsada vârfului;
b. scurt lambou de flutter ventricular.

Fig.III.3. Tulburări de ritm surprinse într-un caz de hipoglicemie prin intoxicaţie voluntară cu biguanide

Scanned with OKEN Scanner

III.1.2. Semnele de neuroglicopenie.

Datorită dependenţei energetice marcate a celulei cerebrale de aportul de glucoză, este de aşteptat ca o scădere a aprovizionării celulei cerebrale cu această sursă de energie, proporţional cu consumul său continuu, să producă modificări profunde în structura şi funcţia sistemului nervos, la toate nivelurile sale de organizare. În funcţie de perioada de scădere glicemică şi de gravitate, semnele de neuroglicopenie pot fi împărţite în patru categorii (tabel III.3).

Tabel III.3. Clasificarea şi caracteristicile neuroglicopeniei (adaptat după[15, 31])

Categoria	Caracteristici
Neuroglicopenia acută	- Se întâlneşte în hipoglicemiile care se instalează rapid şi care pot fi corectate rapid (secundare tratamentului cu insulină). - Semne asociate: semne de activare simpato-adrenergică, astenie, anxietate, panică, sentiment de detaşare faţă de mediu, indiferenţă, lipsă de coordonare a mişcărilor, obnubilare, convulsii şi comă. - Compotamentul pacientului poate deveni agresiv, până la crize de furie greu de stăpânit, mai ales când hipoglicemia este de cauză alcoolică. - Simptomele regresează rapid dacă se administrează glucoză oral sau i.v.
Neuroglicopenia subacută	- Se întâlneşte la pacienţii cu hipoglicemii spontane induse de insulinom, de administrarea repetată a unui hipoglicemiant oral extrem de eficient sau a unor doze supramaximale de insulină. - Manifestări clinice: semnele simpato-adrenergice lipsesc; tulburările psihice stau pe primul plan: activitatea spontană a individului este redusă, conversaţia este posibilă, dar retrospectiv bolnavul prezintă amnezie; somnolenţă, confuzie; retrospectiv, pacientul poate delimita cu precizie perioada conştientă de cea amnezică. - Repetarea perioadelor de hipoglicemie accentuează tulburările psihice: instabilitate emoţională, accese de furie, instabilitate, agresivitate sau indiferenţă, apatie. - Modificări de personalitate: comportament maniacal, amnezie, tulburări ale dispoziţiei, comportament isteriform, explozii temperamentale, stare de anxietate, de tensiune, crize de izolare, bufonerii, acte stranii, lipsite de sens. - Tulburări neurologice: diplopie, afazie, hemianopsie, hemianestezie, ataxia cerebeloasă, amauroză şi chiar hemipareze. - Aceste modificări dispar relativ rapid prin administrare de glucoză.
Neuroglicopenia cronică	- Se întâlneşte în cazul repetării unor hipoglicemii acute severe, în special a celor prelungite mai multe ore, precum şi în cazul hipoglicemiilor produse de tumorile secretante de insulină şi nediagnosticate la timp. - Manifestări clinice: tulburări nervoase ireversibile (encefalopatie posthipoglicemică), modificări progresive ale personalităţii, apariţia tulburărilor de memorie, instalarea psihozelor (uneori de tip paranoic) mergând până la tulburările mintale de tipul demenţei progresive.
Coma hipoglicemică ireversibilă	- Secundară insulino-terapiei administrate în mod eronat la un pacient deja aflat în comă hipoglicemică (prin confuzie cu coma diabetică hiperglicemică), sau secundară excesului absolut de insulină (erori de auto-administrare la diabeticii vârstnici, care locuiesc singuri şi care prezintă tulburări de vedere sau aterosclerotice, riscând a fi găsiţi în comă hipoglicemică depăşită, după una sau mai multe zile). - Prelungirea comei dincolo de 24 ore întunecă mult prognosticul său, în special la bătrâni, deşi sunt şi excepţii (pacienţi cu hipoglicemie cu durată de peste 24 ore care şi-au revenit parţial sau total).

Scanned with OKEN Scanner

Modificările EEG sunt constante şi deprimarea traseului se traduce succesiv prin:

- apariţie de unde lente cu amplitudine mare;
- supraadăugarea de unde ascuţite izolate sau în salve (aspect convulsiv);
- traseu izoelectric.

Siesjo sugerează următorul paralelism între manifestările clinice de hipoglicemie şi modificările EEG care dispar relativ rapid prin administrare de glucoză:

- astenia musculară şi letargia cu apariţia undelor EEG lente;
- activitatea convulsivă, cu descărcările de unde ascuţite pe fondul undelor lente;
- coma, cu încetarea activităţii electrice.[31]

O cauză rară în prezent de comă hipoglicemică ireversibilă a reprezentat-o în trecut tratamentul insulinic pentru schizofrenie. Observaţiile la această categorie de bolnavi au dus la constatarea că simptomele hipoglicemiilor pot fi comparate cu stadiile anesteziei. Iniţial se instalează simptomele necaracteristice simpato-adrenergice, urmate, în hipoglicemiile profunde şi prelungite, de alterări din ce în ce mai grave ale funcţiilor cerebrale (tabel III.3).

Tabel III.4. Stadiile hipoglicemiei (după Williams, citat de [31])

Stadiul	Simptome
Reacţia adrenergică, mai pronunţată la scăderea rapidă a glicemiei:	- senzaţie de slăbiciune, transpiraţie, tahicardie, anxietate, tremor, foame.
Alterarea funcţională a cortexului cerebral:	- cefalee, tulburări de vedere, confuzie mintală, somnolenţă, hipotonie, tremor ataxie.
Afectarea funcţională subcortico-diencefalică:	- pierderea conştienţei, mişcări primitive (sugere, apucare, grimasă), tresăriri musculare, agitaţie, spasme clonice, hiperreactivitate, midriază.
Afectarea funcţională mezencefalică:	- spasme tonice, pierderea mişcărilor conjugate ale globilor oculari, semnul Babinski.
Afectarea funcţională premiencefalică:	- rigiditate prin decerebrare, spasme în extensie.
Afectarea funcţională miencefalică (bulbară):	- comă profundă, respiraţie superficială, bradicardie, mioză, abolirea reflexului fotomotor, pierderea reflexelor bulbare.

Cele mai multe hipoglicemii se exprimă prin simptome aparţinând primelor trei stadii, alterările survenind în nivelurile nervoase superioare (supradiencefalice).[31]

III.2. Elemente de diagnostic în hipoglicemiile toxic-induse.

Tabloul clinic este polimorf în hipoglicemiile nediabetice, hipoglicemia apărând ca element secundar de multe ori.

Câteva caracteristici ale hipoglicemiilor nediabetice trebuie subliniate:

- în patogenia lor participă mai mulţi factori: nutriţia defectuoasă, defecte în metabolismul hepatic, blocaj medicamentos etc.
- atunci când hipoglicemia apare într-o stare patologică bine definită (intoxicaţie acută complicată cu infecţii severe, şoc, insuficienţă renală etc.), se asociază cu mortalitate

Scanned with OKEN Scanner

mare, care exprimă mai ales gravitatea afecţiunii de bază, decât gravitatea hipoglicemiei.

- majoritatea apar pe un fond de nutriţie precară, fie prin aport exogen scăzut (intoleranţă digestivă din bolile renale sau hepatice), fie prin utilizarea defectuoasă a substraturilor (neoplasme, boli hepatice, endocrinopatii).
- acestea survin la pacienţi la care administrarea medicamentelor s-a făcut pentru o afecţiune bine definită, care domină tabloul clinic, hipoglicemia fiind un epifenomen tranzitor, care dispare odată cu întreruperea tratamentului medicamentos cu potenţial hipoglicemiant.[31]

Elementul diagnostic esenţial este scăderea glicemiei sub 50 mg/dl. Pentru a confirma diagnosticul, trebuie să fie prezente manifestările caracteristice de activare simpato-adrenergică şi de neuroglicopenie (tabel III.1).

Uneori pacienţii cu hipoglicemie se pot prezenta cu modificări ale conştienţei şi deficite neurologice focale, sugerând un accident vascular cerebral. În aceste situaţii, corectarea glicemiei este urmată de reversibilitatea completă a tulburării.[31] Hipoglicemia se poate prezenta "mascat" sub forma unei leziuni traumatice craniene, deoarece simptome precum alterarea stării de conştienţă, convulsiile, semnele de focalizare, anizocoria sugerează un asemenea diagnostic.[4, 27] Accidentele vasculare cerebrale precipitate de o comă hipoglicemică nu sunt rare, ca şi infarctul de miocard.[31] Alte prezentări atipice ale hipoglicemiei includ semne şi simptome izolate, precum: flushing al feţei, urticarie, leziuni ortopedice (de exemplu dislocare posterioară a umărului ce apare secundar crizelor convulsive hipoglicemice). [4, 27]

Dacă există anamnestic date privind consumul de droguri sau o afecţiune psihiatrică, un pacient hipoglicemic care prezintă agitaţie şi stare de conştienţă afectată poate fi eronat diagnosticat cu o intoxicaţie acută cu droguri (ex. cocaină) sau cu decompensare psihotică.[5]

Nivelul glucozei plasmatice care produce simptome este variabil de la individ la individ. Există comunicări despre indivizi asimptomatici la o valoare de 35 mg/dl a glicemiei sau chiar mai mică şi de pacienţi cu simptome sugestive de hipoglicemie la o valoare glicemică aflată în limite "normale".

În multe dintre cazuri, hiperinsulinismul lipseşte, hipoglicemia datorându-se unor tulburări metabolice având originea în altă parte decât celula secretorie beta-pancreatică.[31]

Hipoglicemiile medicamentoase nediabetice pot apare şi în intoxicaţile acute exogene voluntare sau accidentale.

Frecvenţa hipoglicemiilor induse medicamentos este în mare măsură proporţională cu extinderea utilizării clinice a substanţelor cu potenţial hipoglicemiant. Aşa se explică de ce pe primele locuri sunt hipoglicemiile induse de salicilaţi, beta-blocante, antiaritmice sau pentamidină.

III.3. Metode de explorare a hipoglicemiei din intoxicaţiile acute exogene

Explorările paraclinice necesare în investigarea unui pacient cu hipoglicemie drog-indusă sunt:

Scanned with OKEN Scanner

- dozarea glicemiei şi insulinemiei simultan, pentru a demonstra că glicemia scăzută (< 50 mg/dl la bărbaţi şi < 40 mg/dl la femei) este consecinţa unui nivel inadecvat al insulinei plasmatice (> 6mU/ml);
- dozarea peptidului C, dacă insulinemia este crescută, sau se suspectează administrarea voită de doze mari de insulină exogenă în scop de suicid sau omucidere;
- testul de toleranţă orală la glucoză, desfăşurat pe 5 ore, dacă se suspectează o hipoglicemie reactivă;
- dozarea sulfonilureicelor în sânge (când se suspectează o intoxicaţie cu aceşti compuşi);
- anticorpi anti-insulină detectaţi în serul pacientului care neagă utilizarea insulinei (dacă insulina a fost administrată timp de 6-8 săptămâni);
- determinările toxicologice specifice fiecărei intoxicaţii (vor fi discutate la capitolele respective). [38, 41, 45]

Am efectuat un studiu prospectiv asupra fenomenului hipoglicemic întâlnit la un lot de 1034 pacienţi cu intoxicaţii acute exogene din cazuistica Clinicii Medicale a Spitalului Clinic de Urgenţe Iaşi, în perioada ianuarie-decembrie 2001. Au fost incluşi în studiu toţi pacienţii internaţi în Clinica Medicală cu diagnosticul de intoxicaţie acută exogenă cu un toxic recunoscut cu potenţial hipoglicemiant (beta-blocante, etanol, ciuperci necomestibile, salicilaţi, asocieri de toxice etc.), precum şi cei internaţi iniţial în secţia de Terapie Intensivă a Spitalului Clinic de Urgenţe, cu diagnosticul de comă toxică (toxicele menţionate mai sus). S-au luat în studiu şi intoxicaţiile acute ce produc hipoglicemie secundar afectării hepatice acute sau cronice indusă de toxic (alcool etilic în intoxicaţia acută şi cronică – etilism cronic şi ciupercile necomestibile în intoxicaţiile acute accidentale cu perioadă lungă de incubaţie). Toţi aceşti pacienţi au avut recoltat un tablou biochimic şi un examen toxicologic. La toţi s-a efectuat un test de toleranţă la glucoză orală (după tehnica cunoscută) prelungit la 6 ore, pentru a urmări curba glicemiilor provocate. Pentru pacienţii aflaţi iniţial în stare de comă, testul s-a efectuat după ieşirea din starea de comă, la 12 ore de post, dimineaţa la ora 7, conform cu recomandările O.M.S. Au fost excluşi din studiu pacienţii care nu au cooperat pentru efectuarea testului de toleranţă orală la glucoză, cei care au prezentat de la început hipoglicemie de altă cauză decât cea toxică (endocrinologică, funcţională etc.) precum şi bolnavii care au avut asociate alte leziuni, ce au impus spitalizarea lor într-un alt serviciu (leziuni traumatice, neurologice, psihiatrice, abdomen acut, leziuni coronariene acute etc.), deoarece acestea primau ca gravitate faţă de intoxicaţia acută exogenă. [26]

Evaluarea diagnostică uzuală a cuprins glicemia à jeun, glicemia postprandială, testul de toleranţă la glucoză orală (TTGO) la nediabetici şi profilul glicemic şi glicozuric pe 24 ore la internare şi în evoluţie.

Scopul studiului nostru a fost evaluarea hipoglicemiei induse toxic în intoxicaţiile acute folosind TTGO prelungit la 6 ore şi de a stabili dacă acest test este util pentru diagnosticul acestei condiţii.

Dat fiind că există o variabilitate diurnă a valorilor glicemiei, care sunt mai mari la un test efectuat după amiază, faţă de cel efectuat în cursul dimineţii (explicată prin ritmul diferit de secreţie al hormonilor de contrareglare în raport cu secreţia de insulină), la pacienţii incluşi în studiu s-a efectuat TTGO preferenţial în cursul dimineţii, cazurile ce

Scanned with OKEN Scanner

se internau după-amiaza şi noaptea fiind temporizate pentru efectuarea TTGO până dimineaţa.

III.3.1. Criterii de diagnostic ale tulburărilor de glicoreglare (hipoglicemiei)

Tehnicile de investigare pot fi grupate în probe sanguine (statice şi de provocare) şi în probe urinare.

Probe sanguine statice:

a. **Determinarea glicemiei spontane (de moment).**

Glicemia poate fi determinată à jeun, la o oră postprandial, la 2 ore postprandial, sau în orice moment al zilei, în prezenţa unei simptomatologii semnificative (semne de neuroglicopenie) sau în afara acestei simptomatologii, dar în prezenţa unei suspiciuni de afectare metabolică (ereditate, toxic recunoscut hipoglicemiant, prezenţa unor elemente cutanate cunoscute ca asociate cu diabet zaharat etc.).

Tehnica de determinare a glicemiei bazale.

Valorile obţinute la măsurarea concentraţiei glucozei diferă în funcţie de originea sângelui (arterial, venos, capilar) şi de utilizarea sângelui total sau a plasmei. În studiul nostru am realizat dozajul din plasma venoasă. Recoltarea s-a făcut dimineaţa, după o perioadă de post de 10 ore, sau la internarea bolnavului cu intoxicaţie acută cu un toxic recunoscut cu potenţial hipoglicemiant.

Glicemiile au fost măsurate automat cu analizorul pentru teste biochimice VITROS 750xRC folosind reactivi Johnson & Johnson. Valorile normale sunt 68-110 mg/dl. Valorile considerate limită sunt 110-126 mg/dl. Valorile peste 126 mg/dl sunt considerate sugestive pentru diabet.[29, 30, 43]

Interpretarea valorilor depinde de vârsta subiectului (glicemia creşte cu 10% pe decadă, peste 60 ani).[10]

La vârstnici glicemia depăşeşte valorile considerate normale la adult, astfel că valori de 130 mg/dl sau chiar 150-160 mg/dl pot fi considerate în limite fiziologice. Criteriile lui O'Sullivan prevăd o mărire de circa 2 mg/dl pentru fiecare deceniu de vârstă, astfel încât o valoare de 150-160 mg/dl la 70 ani este normală.[3] Aceste criterii sunt de interpretat individual.

Valorile normale se interpretează prin corelare cu momentul ingestiei alimentare, astfel:

- **À jeun:**

➔ plasmă: < 6,1 mmol/l (< 110 mg/dl) = glicemie à jeun normală;
➔ plasmă: >= 6,1 mmol/l (>= 110 mg/dl) şi < 7 mmol/l (126 mg/dl) = glicemie à jeun alterată („impaired fasting glucose");
➔ plasmă: >= 7 mmol/l (>= 126 mg/dl) = diagnostic provizoriu de diabet (trebuie confirmat);

- **La 2 ore postprandial sau după TTGO:**

➔ plasmă: < 7,8 mmol/l (< 140 mg/dl) = toleranţă la glucoză normală;
➔ plasmă: >= 7,8 mmol/l (>= 140 mg/dl) şi < 11,1 mmol/l (200 mg/dl) = toleranţă la glucoză scăzută („impaired glucose tolerance");
➔ plasmă: >= 11,1 mmol/l (>= 200 mg/dl) = diagnostic provizoriu de diabet (trebuie confirmat).[46]

Scanned with OKEN Scanner

Valorile patologice se interpretează ca diabet zaharat pentru orice glicemie à jeun >=126 mg/dl sau glicemie determinată în orice moment al zilei >= 200 mg%, sau după încărcare cu glucoză (TTGO) sau ca scăderea toleranţei la glucoză (IGT) pentru orice glicemie à jeun sau la 2 ore postprandial cuprinsă între 140-200 mg%.

Orice glicemie care coboară sub 50 mg%, asociind sau nu semne clinice de neuroglicopenie se etichetează ca hipoglicemie, necesitând investigaţii suplimentare, pentru precizarea etiologiei.

La loturile de pacienţi rezolvaţi ambulator, valorile glicemiei constatate la momentul prezentării la consultaţie în urgenţă pentru intoxicaţia acută, au fost clasificate în: valori normale, hipoglicemii şi hiperglicemii, conform criteriilor expuse anterior.

b. **Determinarea metaboliţilor intermediari ai glicolizei,** reprezentaţi de acidul piruvic (valori normale 0,08-0,12 mmol/l) şi de acidul lactic (valori normale 0,8-1,2 mmol/l) este importantă pentru aprecierea dezechilibrului metabolic în cetoacidoza alcoolică asociată cu hipoglicemie, în acidozele lactice induse de intoxicaţia cu biguanide, acidocetozele diabetice; raportul fiziologic între acidul piruvic şi acidul lactic este de 10/1.

c. **Determinarea altor glucide (fructoza, galactoza) şi a echilibrului glicemic pe termen scurt (prin dozarea fructozaminei serice)** nu au fost folosite în acest studiu.

d. **Determinările speciale**, sunt posibile numai în laboratoare ultraspecializate şi constau în determinarea concentraţiei insulinei şi proinsulinei plasmatice, determinarea clearance-ului de insulină (volumul de plasmă epurată complet de insulină pe unitatea de timp), concentraţia peptidului C, determinarea prezenţei anticorpilor antiinsulinici, studiul receptorilor de insulină etc. Toate acestea nu fac obiect de studiu în urgenţe.

Sunt determinări care rămân momentan simple enunţări teoretice, nefiind accesibile de rutină, deşi sunt deosebit de utile în studierea fenomenului hipoglicemic.

Probele sanguine dinamice vizează determinarea parametrilor metabolismului glucidic în circumstanţe de provocare a creşterii glicemice, fiind mai fidele în aprecierea diagnosticului unei anomalii glucidice. Dacă după un post de 8-10 ore (à jeun), glicemia poate fi normală, răspunsul glicemic după administrarea de zaharuri reflectă capacitatea secretorie pancreatică.

Testul toleranţei orală la glucoză (TTGO) are ca indicaţii existenţa unor glicemii echivoce (120-140 mg/dl) à jeun sau în orice moment al zilei, depistarea diabetului gestaţional şi efectuarea studiilor clinice şi epidemiologice la persoane cu risc crescut. Contraindicaţiile sunt reprezentate de valori glicemice à jeun sau ocazionale peste valorile admise ca normale, în prezenţa unor sindroame infecţioase, boli febrile, în prezenţa tratamentului cu diuretice tiazidice, cortizon, difenilhidantoină, în prezenţa unor afecţiuni digestive cu rezecţii segmentare (gastrice sau intestinale).[10]

Tehnica TTGO

Se recoltează sânge venos pentru determinarea glicemiei à jeun. Se administrează 75 g glucoză pulvis dizolvate în 250 ml apă, care se ingeră în cel mult 5 minute. La o oră şi la 2 ore de la administrarea glucozei, se recoltează din nou sânge venos pentru determinarea glicemiei. Testul se efectuează după un repaus digestiv de 12 ore. În scop de cercetare, am urmărit în continuare glicemiile, prin recoltarea sângelui venos la 3, 4, 5 şi 6 ore de la administrarea glucozei.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru diagnosticul tulburărilor de glicoreglare am ţinut cont în interpretarea rezultatelor de noile criterii pentru diagnosticul diabetului zaharat, propuse în 1997 de Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus preluate şi de O.M.S. în 1998.[1, 13, 46] Pentru a putea compara rezultatele obţinute cu datele din studii mai vechi, am prezentat comparativ şi interpretarea după criteriile recomandate de National Diabetes Data Group (1979) – tabel III.5.[40]

Tabel III.5. Criterii pentru diagnosticul tulburărilor de glicoreglare [30, 46]

Condiţiile dozării	Vechile criterii (1979)	Noile criterii (1997)
	Glicemia plasmatică (mg/dl); metodă enzimatică.	
À jeun: - normal - limită - diabet	< 115 ≥ 115 şi < 140 ≥ 140	< 110 ≥ 110 şi < 126 ≥ 126
TTGO (2 ore): - normal - limită - diabet	< 140 ≥ 140 şi < 200 ≥ 200	< 140 ≥ 140 şi < 200 ≥ 200
Decelare întâmplătoare: - diabet	Nu se reţine	≥ 200

Am prezentat şi valorile în cursul TTGO în funcţie de tipul de probă recoltată (tabel III.6).

Tabel III.6. Valorile diagnostice în cursul testului oral de toleranţă la glucoză [19]

	Glicemia în mmol/l (mg/dl), metodă enzimatică.			
	Sânge total		Plasmă	
	Venos	Capilar	Venos	Capilar
Diabet zaharat				
À jeun	≥ 6,7 (≥ 120)	≥ 6,7 (≥ 120)	≥ 7,8 (≥ 140)	≥ 7,8 (≥ 140)
După 2 ore	≥ 10 (≥ 180)	≥ 11,1 (≥ 200)	≥ 11,1 (≥ 200)	≥ 12,2 (≥ 200)
TAG (toleranţă alterată la glucoză)				
À jeun	< 6,7 (< 120)	< 6,7 (< 120)	< 7,8 (< 140)	< 7,8 (< 140)
După 2 ore	6,7-10 (120-180)	7,8 –11,1 (140-200)	7,8 –11,1 (140-200)	8,9 –12,2 (160-220)

Primele cercetări la Iaşi privind aspecte ale testului de toleranţă la glucoză orală (TTGO), legate de senescenţa umană, au fost raportate de J. Nitzulescu, I. Ornstein, Maria Sibi. Sub enunţul de „proba hiperglicemiei alimentare"(1933), autorii comentează datele din literatura medicală, citează rezultatele lui Porter şi Langley din 1921 dar şi pe ale lui Herdon (teză de doctorat, Iaşi, 1932). La 70 de ani de la această teză de doctorat,

Scanned with OKEN Scanner

constatările noastre reflectă cumularea şi apariţia multor factori de risc pentru diabetul zaharat, factori ce se suprapun cu cei constataţi şi odată cu îmbătrânirea organismului uman. Diabetul zaharat de tip II este considerat în prezent un „model de îmbătrânire" a organismului uman. Cercetările de atunci aveau în vedere vârstele peste 60 ani, astăzi vârstnicii sunt consideraţi cei de 65 ani şi peste. Prin urmare vârstele de 60-64 ani erau „înglobate" statistic la vârstnici. În prezent ele sunt considerate în grupa de vârstă „adulţi tineri". Acele studii şi altele efectuate ulterior nu confirmă scăderea toleranţei la glucoză cu înaintarea în vârstă decât în raport cu valorile cunoscute la adultul tânăr. În cadrul decadelor la vârstnici, variabilitatea glicemiilor arată că aspectul curbelor diferă la vârstnici în sensul că panta de revenire este mult mai lentă. Aceasta concordă cu revenirea lentă la diverşi stimuli, caracteristică senescenţei.[18]

În studiul nostru, datele sunt rezultate din cercetarea efectuată în alte condiţii decât cele din studiile menţionate anterior (J. Nitzulescu şi I. Ornstein raportau în decembrie 1928 rezultatele la 40 subiecţi internaţi în Spitalul de Psihiatrie Socola).[33, 34]

Deşi constanţa glicemică nu suportă modificări semnificative în afara patologiei metabolice, ea are variabilităţi importante atât à jeun cât şi în cazul testelor de provocare.

Intoxicaţiile acute exogene care afectează sever ficatul dereglează metabolismul glicemic, încât curbele TTGO (efectuate cu 75 g glucoză pulvis) au aspecte diferite. Trebuie precizat că doza de glucoză de 50 g sau de 75 g nu modifică prin ea însăşi curba hiperglicemiei provocate. Populaţia studiată de noi este una predominant tânără.

Compararea curbelor hiperglicemiei provocate (TTGO) este de făcut prin considerarea fiecărui moment al recoltării glicemiei comparabil cu el însuşi la prelevări repetate. Studiul nostru are în vedere interpretarea curbelor având drept „criteriu" suferinţa hepatică. Fiecare caz este propriul său martor, în sensul în care, pe grupe de vârstă (sau şi de boli) se pot calcula semnificaţiile pentru cele 6 ore.[26]

Variabilitatea TTGO

Obişnuit, creşterile glicemice maximale în cursul TTGO se înregistrează între 30 şi 60 minute (ceva mai târziu la diabetici), scăzând apoi către valoarea de pornire sau puţin sub ea. Dacă determinările se prelungesc peste 2 ore, la determinările frecvente (de exemplu din 10 în 10 minute), curbele "normale" sunt variabile. Ele se aseamănă cu oscilaţiile postprandiale de amplitudine mică. Atât valorile la o oră, cât şi la 2 ore sunt diferite în cazuri diferite. În plus, valorile maxime par a se situa în apropiere de 45 minute. La o urmărire mai îndelungată, o stabilizare a glicemiilor nu se înregistrează înainte de 3-4 ore.

Oscilaţiile glicemice din decursul hiperglicemiei provocate se datoresc în principal la doi factori: secreţiei intermitente de insulină, ce corespunde oscilaţiilor glicemice înregistrate paralel şi ritmului de absorbţie a glucozei, mai rapid în prima fază (când concentraţia ei intestinală este mai mare) şi apoi mai lent. Rezultă în final o scădere la fel de fluctuantă a glicemiei însoţită de o scădere la fel de fluctuantă a insulinemiei. Deşi fluctuaţiile glicemice şi insulinemice diferă de la persoană la persoană, valorile înregistrate pe parcursul testului nu depăşesc anumite limite (160 mg/dl pentru glucoză, 75 µU/ml pentru insulină), având o tendinţă de stabilizare în 3-4 ore.[31]

La pacienţii cu intoxicaţie acută cu afectare hepatică, rezultatele noastre evidenţiază fluctuaţii prelungite, cu apariţia de hipoglicemie tardivă, la 4-5 ore (atât la cei cu curbe normale, cât şi la tipurile de curbe plate), care se datorează dereglărilor celulare, umorale şi hormonale implicate simultan în contextul intoxicaţiilor respective.

Scanned with OKEN Scanner

Dat fiind că există o variabilitate diurnă a valorilor glicemiei, care sunt mai mari la un test efectuat după amiază, faţă de cel efectuat în cursul dimineţii (explicată prin ritmul diferit de secreţie al hormonilor de contrareglare în raport cu secreţia de insulină), la pacienţii incluşi în studiu s-a efectuat TTGO preferenţial în cursul dimineţii, cazurile ce se internau după-amiaza şi noaptea fiind temporizate pentru efectuarea TTGO până dimineaţa. La loturile de pacienţi internaţi, s-au realizat curbe ale testului de toleranţă la glucoză orală prelungit la 6 ore, curbe care au fost clasificate în 7 tipuri, având în vedere noile recomandări şi ţinând cont de valorile înregistrate la primele 3 determinări (à jeun, la o oră şi la 2 ore de la administrarea glucozei).

- tipul 1 – curbă normală, când glicemia à jeun este sub 110 mg%, la o oră glicemia maximală nu depăşeşte 160 mg%, iar la 2 ore este sub 140 mg%; [19, 30]

- tipul 2 – curbă normală, cu hipoglicemie tardivă (curbă disociată) – fig. III.4, când glicemia à jeun este sub 120 mg% (sânge total), la o oră depăşeşte 180 mg%, dar la 2, 3, 4 sau 5 ore de la încărcare coboară sub 50 mg%; [10]

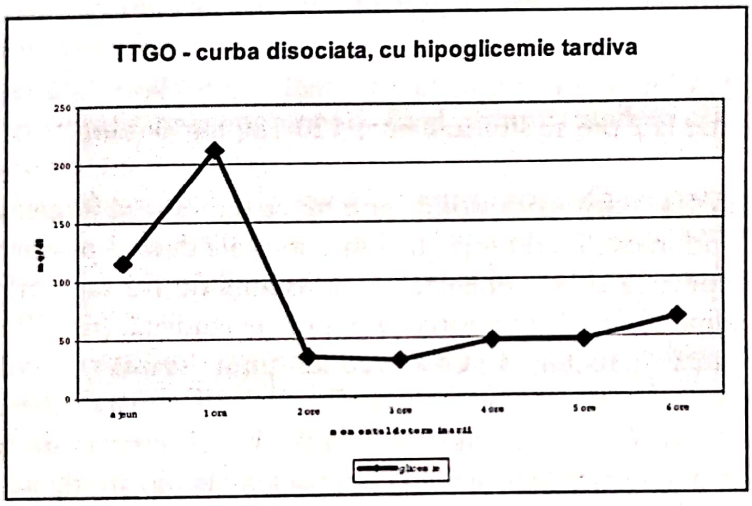


Fig.III.4.

- tipul 3 - curbă plată, considerată clasic curba "prediabetică", se acceptă când glicemia maximă, obţinută în timpul încărcării nu depăşeşte 120 mg%;[10]

- tipul 4 - curbă plată, cu hipoglicemie tardivă (fig.III.5), în care valorile hipoglicemice se înregistrează la 4, 5 ore de la încărcare; acest tip de curbă are o semnificaţie specială, fiind întâlnită la intoxicaţiile acute ce determină afectare hepatică. Clasic, hipoglicemia este la 2 ore de la încărcarea cu glucoză. La această categorie de pacienţi, homeostazia glicemică, în care ficatul are un rol binecunoscut, este incapabilă să asigure normalitatea glicemică, apărând această hipoglicemie "tardivă", ceea ce face ca terapia acestei categorii de pacienţi să ţină cont de acest fenomen, asigurând un timp mai îndelungat tratamentul specific, până la obţinerea "normalităţii"glicemice.

- tipul 5 - curbă de tip diabetic, când glicemia à jeun depăşeşte 120 mg% (sânge total), iar la 2 ore glicemia depăşeşte 180 mg%;[10]

Scanned with OKEN Scanner

La diabeticii anterior confirmaţi nu se face TTGO, folosindu-se profilurile glicemice, interpretabile în funcţie de orele la care s-a recoltat glicemia.

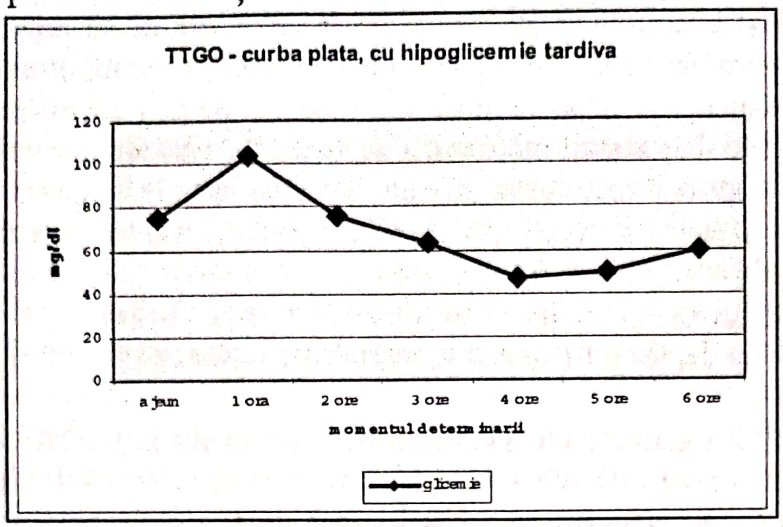


Fig.III.5.

- tipul 6 - scăderea toleranţei la glucoză, când glicemia à jeun este sub 120 mg% (sânge total), dar la 2 ore se situează între 120-180 mg% (sânge total);[10]

- tipul 7 – curbă neinterpretabilă, care nu se încadrează în nici una din situaţiile descrise, demonstrând instabilitatea glicemiei în condiţiile date şi posibilele necunoscute. În condiţii ideale, repetarea ei ar fi obligatorie, la distanţă de 1-2 săptămâni, lucru care nu a fost posibil în studiul nostru, la categoria de populaţie studiată. (fig. III.6)

În interpretarea curbelor TTGO trebuie ţinut seama de vârsta subiectului (criteriile expuse anterior sunt valabile până la 50 ani, după această vârstă, fiind permisă o toleranţă de 10 mg% în plus pentru fiecare decadă). Un alt criteriu de care trebuie ţinut seama este starea de graviditate (dar nici una din pacientele din studiu nu a fost în această situaţie) şi de organopatii preexistente (gastrectomie, sindrom de malabsorbţie), care pot modifica curba TTGO prin perturbarea absorbţiei sau metabolizării glucozei (nu a fost cazul pentru nici unul din pacienţii supuşi studiului).[30]

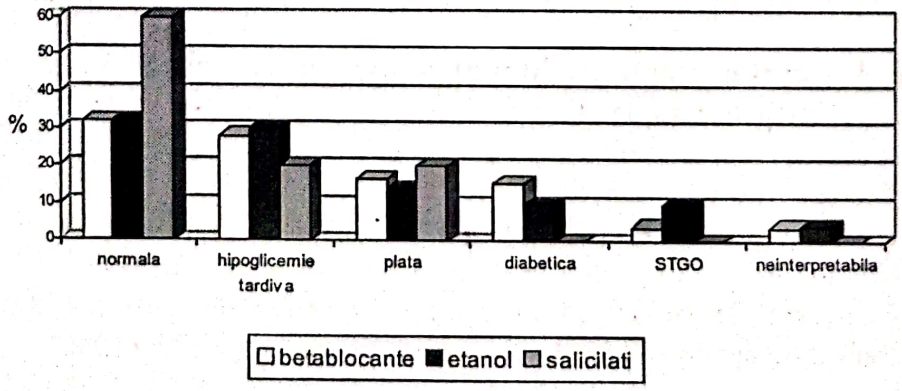


Fig.III.6. Tipurile de curbe TTGO înregistrate în intoxicaţiile cu potenţial hipoglicemiant [26]

Scanned with OKEN Scanner

Studiul nostru a realizat pentru prima dată un TTGO prelungit pe 6 ore pentru evidenţierea tulburărilor de glicoreglare din intoxicaţiile acute exogene. S-a relevat astfel prezenţa tulburărilor de glicoreglare în intoxicaţiile acute cu răsunet hepatic. S-a evidenţiat hipoglicemia tardivă, la 4-5 ore de la încărcarea cu glucoză, în intoxicaţiile acute cu răsunet hepatic, ca o întârziere în adaptarea răspunsului fiziologic, determinată de prezenţa suferinţei hepatice toxice. Dat fiind acest risc de hipoglicemie apărută tardiv în evoluţie, la 4-5 ore, este necesară supravegerea acestor bolanvi în condiţii de spitalizare, pentru a surprinde şi trata fenomenul, mai ales la pacienţii cu afectare hepatică preexsitentă sau indusă în cadrul intoxicaţiei. [26]

Alte teste utile în investigarea metabolismului glucidic sunt:

- Testul prânzului standard;
- Proba postului;
- Testul toleranţei la glucoză i.v.;
- Testul la tolbutamid i.v.;
- Testul de supresie a peptidului C;
- Testul toleranţei la insulină;
- Testul de inhibiţie cu diazoxid;
- Testul de stimulare cu glucagon.

N-am folosit aceste teste, neconsiderându-le necesare în studiul nostru referitor la hipoglicemiile toxic-induse.

Determinările urinare completează explorarea sanguină, reflectând echilibrul metabolic la diabetici cunoscuţi, uneori fiind primul marker al anomaliei glucidice. Frecvent se practică:

- ***determinarea glicozuriei prin metode cantitative (enzimatice),*** care la pacienţii din studiul nostru s-au realizat tot cu analizorului automat pentru teste biochimice VITROS 750xRC folosind reactivi Johnson & Johnson (valori normale < 500 mg/dl);
- ***determinarea corpilor cetonici*** (acetona, acidul betahidroxibutiric şi acidul acetilacetic), produşi ai devierii hepatice către cetogeneză, s-a făcut prin metode calitative (Legal-Imbert). Prezenţa corpilor cetonici semnalează dezechilibrul diabetului zaharat, dar pot fi prezenţi şi în caz de inaniţie, febră, vărsături, hepatopatii grave, cetoacidoza alcoolică.

III.3.2. Clasificarea tulburărilor de glicoreglare.

Clasificarea diabetului zaharat, elaborată în 1997, actualmente utilizată pe plan mondial este prezentată mai jos. Elemente de diagnostic: markeri genetici; autoanticorpi; caracteristici clinice (cetoză, modul de progresie, obezitate, vârstă şi răspunsul la tratament).

⇒ **Tip 1:** distrucţie β-celulară cu lipsa insulinei;
⇒ **Tip 2:** insulino-rezistenţă cu deficit de insulină;
⇒ **Alte tipuri specifice:**
  - Defecte genetice în funcţionarea celulelor β.
  - Boli ale pancreasului exocrin;
  - Endocrinopatii;
  - Indus de medicamente sau alte substanţe;
  - Alte forme rare.

⇒ **Gestaţional:** insulino-rezistenţă cu disfuncţie β-celulară.[46]

Scanned with OKEN Scanner

Raportul provizoriu al consultanţilor O.M.S.(Alberti şi Zimmet) publicat în Diabetes Medicine, nr.15, 1998, modifică valorile glicemiei à jeun considerate normale până în prezent şi introduce noţiunea de "impaired fasting glycemia" (glicemie à jeun imperfectă sau hiperglicemie à jeun nondiabetică), aşa cum prezintă tabelul III.7.

Diagnosticul de diabet zaharat este dat de glicemia à jeun >= 126 mg/dl sau de prezenţa simptomelor (poliurie, polidipsie, scădere ponderală inexplicabilă) şi glicemie plasmatică crescută (> 200 mg/dl) sau glicemie plasmatică crescută >= 200 mg/dl la 2 ore după încărcarea cu 75 grame de glucoză.

În afara creşterilor glicemice, care definesc diabetul zaharat sau scăderea toleranţei la glucoză, o altă categorie de anomalii glucidice o reprezintă hipoglicemiile, definite ca scăderea glicemiei sub 50 mg/dl la bărcaţi şi sub 40 mg/dl la femei, însoţită sau nu de manifestări clinice de neuroglicopenie.

Tabel III.7. Valori diagnostice ale glicemiei (mmol/l, mg/dl) [10]

Denumire	Sânge venos	Sânge capilar	Plasmă venoasă
DIABET ZAHARAT			
- à jeun	> 6,1 (>110)	>6,1 (>110)	> 7 (>126)
-2 ore post TTGO	> 10 (>180)	>11,1 (>200)	>11,1 (>200)
SCĂDEREA TOLERANŢEI LA GLUCOZĂ			
- à jeun	<6,1 (<110)	<6,1 (<110)	< 7 (<126)
-2 ore post TTGO	> 6,7 (>120) şi < 10 (<180)	> 7,8 (> 140) şi < 11,1 (<200)	> 7,8 (> 140) şi < 11,1 (<200)
HIPERGLICEMIE À JEUN NON-DIABETICĂ			
- à jeun	> 5,6 (>100) şi < 6,1 (< 110)	> 5,6 (>100) şi < 6,1 (< 110)	> 6,1 (>110) şi < 7 (<126)
-2 ore post -prandial	< 6,7 (<120)	< 7,8 (< 140)	< 7,8 (< 140)

Hipoglicemiile pot fi diabetice (spontane, induse insulinic sau de sulfonilureice) sau nediabetice (reactive, alcoolice, asociate altor boli, printre care bolile hepatice sau induse toxic în intoxicaţiile acute). Dacă hiperglicemia este mai uşor de recunoscut, frecvenţa hipoglicemiilor este mult subestimată în practica medicală.

În ce priveşte hipoglicemiile de cauză toxică, sunt puţine studii în literatură, majoritatea relatărilor fiind despre cazuri clinice de intoxicaţie acută care au avut drept complicaţie hipoglicemia, toxicul implicat fiind unul cu potenţial hipoglicemiant recunoscut sau nu.[2, 6, 13]

De asemenea există multe relatări despre cazuri clinice la care s-a înregistrat hipoglicemie în cazul tratamentului cu un anumit medicament în doze terapeutice, hipoglicemia fiind un efect secundar al tratamentului.[12, 35]

III.3.3. Electrocardiograma în hipoglicemiile din intoxicaţiile acute exogene

Electrocardiograma este sugestivă pentru diagnosticul intoxicaţiilor acute, în funcţie de toxicul implicat, după cum se evidenţiază în tabelul III.8, dar şi pentru

Scanned with OKEN Scanner

diagnosticul hipoglicemiei, datorită modificărilor specifice care pot apare în cursul unei hipoglicemii, pe cord normal sau patologic.

Tabel III.8. Modificări electrocardiografice ce susţin diagnosticul de intoxicaţie acută şi/sau hipoglicemie asociată (adaptat după [21, 31])

1. Intoxicaţia cu beta-blocante:	• bradicardie sinusală; tulburări de conducere intrasinusală; dispariţia undelor P; • tulburări de conducere atrioventriculară cu alungirea intervalului PR sau blocuri de grad ridicat; blocuri intraventriculare cu prelungirea QRS; • lărgirea QRS şi tulburări de repolarizare ventriculară, cu alungirea intervalului QT (prin efect stabilizant de membrană);
2. Intoxicaţia cu etanol:	• tahicardie sinusală, aritmii (extrasistolie supraventriculară, ventriculară, tahicardie paroxistică supraventriculară, torsada vârfului etc.);
3. Intoxicaţia cu salicilaţi:	• unde U, unde T aplatizate şi alungirea intervalului QT (pot reflecta hipokaliemia).
4. Hipoglicemie:	• tahicardie sinusală, tulburări de ritm cardiac; • modificări de repolarizare reversibile după corectarea glicemiei; • unde Q şi modificări sugestive pentru infarct acut de miocard.

III.4. Diagnosticul diferenţial al hipoglicemiilor.

În faţa unui pacient cu obnubilare sau comă de cauză neprecizată, hipoglicemia face parte din primele posibilităţi avute în vedere. Determinarea glicemiei este obligatorie şi lămuritoare. Diagnosticul diferenţial al hipoglicemiilor este o etapă importantă întrucât manifestări clinice neuroglicopenice, de intensitate medie, pot mima numeroase afecţiuni, cel mai adesea făcând parte din sindroamele psihotice sau neurologice, dar şi intoxicaţii acute, boli endocrine şi altele (tabel III.9).

Tabel III.9. Diagnosticul diferenţial al sindroamelor neuroglicopenice [5, 14, 16]

Sindroame neurologice	Sindroame psihiatrice	Boli vasculare	Intoxicaţii acute	Boli endocrine	Alte cauze
Comiţialitate; Narcolepsie; Tumori cerebrale; Meningită; Migrenă; Insuficienţa circulatorie cerebrală su vertebro-bazilară; Hemiplegie; Atrofie musculară progresivă; Neuropatie periferică.	Isterie; Nevroze; Astenie neurocirculatorie Sincopa din hiperventilaţie; Depresie endogenă; Schizofrenie; Demenţă senilă.	Angina pectorală; Sincopă vaso-vagală; Sincopa sinusului carotidian; Hipotensiune ortostatică; Criza Adams Stockes.	Etilism acut*; Barbiturice Morfină; Monoxid de carbon; Cocainã.	Hipopara-tiroidism; Tireoto-xicoză; Feocro-mocitom.	Uremie; Obezitate* Hipotermie Septicemie.

* se pot asocia cu hipoglicemii biochimice.

Scanned with OKEN Scanner

După cum se poate observa, pe primul plan ca frecvenţă stau sindroamele psihiatrice şi neurologice, explicând de ce majoritatea pacienţilor cu diagnosticul final de hipoglicemie se adresează în primul rând acestor servicii. Intoxicaţiile acute exogene, în special etilismul acut, unele boli endocrine sau unele tulburări vasculare intră de asemeni în discuţie la diagnosticul diferenţial. O dificultate diagnostică particulară o ridică acele tulburări neurologice, psihiatrice sau de altă natură, care pot fi declanşate sau activate de hipoglicemie. O scădere glicemică moderată, care la un subiect normal nu ar avea nici un răsunet clinic, poate să inducă, la un pacient cu epilepsie sau cu depresie endogenă, tulburările clinice caracteristice afecţiunii de bază.[31]

Diagnosticul diferenţial etiologic al hipoglicemiilor este o altă etapă de parcurs în faţa unui pacient hipoglicemic (tabel III.10). În literatură sunt citate numeroase cazuri de pacienţi diabetici sau non-diabetici la care hipoglicemia a survenit secundar hiperinsulinismului după administrare voită de insulină sau sulfonilureice. [8, 24, 36, 39]

Hipoglicemia "artificială" indusă prin administrare de insulină la un pacient diabetic non-insulinodependent a fost considerată ca o manifestare a sindromului Munchhausen în diabetul zaharat.[20]

Diagnosticul de hipoglicemie "artificială" sau "auto-indusă" se bazează în principal pe descoperirea agenţilor hipoglicemianţi în sânge sau urină. O metodă cantitativă pentru determinarea clorpropamidului, tolbutamidului, glipizidului, gliclazidului şi glibenclamidului în ser este electroforeza capilară, care s-a dovedit la fel de utilă ca cromatografia lichidă la presiune înaltă (high pressure liquid cromatography - HPLC).[37]

Tabel III.10. Diagnosticul diferenţial între hiperinsulinemia "artificială" şi insulinom. [22,44]

Test	Insulinom	Insulină exogenă	Sulfoniluree
Insulina plasmatică	Crescută (până la 1435 pmol/l)	Mult crescută (> 7175 pmol/l)	Crescută
Raport insulină/glicemie	Crescut	Foarte crescut	Crescut
Proinsulină	Crescută	Normală/scăzută	Normală
Peptid C	Crescut	Normal/scăzut*	Crescut
Anticorpi anti-insulină	Absenţi	+/-	Absenţi
Sulfoniluree plasmatică sau urinară	Absentă	Absentă	Prezentă

* nivelul peptidului C poate fi normal în valori absolute dar scăzut comparativ cu valoarea crescută a insulinei; astfel raportul molar insulină/peptid C în sângele venos periferic > 1.0 la pacienţii cu hipoglicemie este sugestiv pentru administrare clandestină sau în doze inadecvate de insulină şi exclude un insulinom sau o supradoză de sulfonilureice.

BIBLIOGRAFIE

1. Alberti K.G.M.M., Zimmet P.Z. – Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus, Provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 15: 539-553, 1998.
2. Aoyama N., Sasaki T., Yoshida M., Suzuki K., Matsuyama K., Aizaki T., Izumi T., Kondo R., Kamijo Y., Soma K., Ohwada T. – Effect of charcoal hemoperfusion

Scanned with OKEN Scanner

on clearance of cibenzoline succinate (cifenline) poisoning, J Toxicol Clin Toxicol, 37(4):505-8, 1999.
3. Bogdan C. – Geriatrie, Ed. Medicală, Bucureşti, 1997.
4. Brady W.J., Butler K., Fines R., Young J. – Hypoglycemia in multiple trauma victims, Am J Emerg Med, 17(1):4-5, 1999.
5. Brady W.J.Jr., Duncan C.W. – Hypoglycemia Masquerading as Acute Psychosis and Acute Cocaine Intoxication, The Am. J. of Emerg. Med., vol 17, no.3: 318-319, 1999.
6. Buck M.L., Grebe T.A., Bond G.R. – Toxic reaction to salicylate in a newborn infant: similarities to neonatal sepsis, J. Pediatr., 122(6): 955-8, 1993.
7. Chelliah Y.R. – Ventricular arrhythmias associated with hypoglycaemia, Anaesth Intensive Care, 28(6):698-700, 2000.
8. Cooper A.J. – Attempted suicide using insuline by a non diabetic: a case study demonstrating the acute and chronic consequences of profound hypoglycemia, Canadian J. of Psychiatry, 39(2): 103-7, 1994.
9. Cranmer H., Shannon M. – Pediatrics, Hypoglycemia, eMedicine Journal, Vol. 2, Nr. 6, June 12 2001.
10. Dincă Mihaela, Georgescu E.F. – Homeostazia glicemică în boala cronică hepatică, Fundaţia Scrisul Românesc, 1999.
11. Flier J.S. – Hypoglycemia/pancreatic islet cell disorders, în Cecil Textbook of Medicine 4th Edition, 550-551, 1999.
12. Fox G.N. – Trimethoprim – sulfamethoxazole - induced hypoglycemia, J Am Board Fam Pract, 13(5):386, 2000.
13. Gavin J.R., Alberti K.G.M.M., Davidson M.B., De Fronzo R.A., Drash A., Gabbe S.G. et al.: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care; 21: suppl.1: S5-19, 1998.
14. Gherasim L. – Medicină internă. Bolile cardiovasculare şi metabolice,vol.2, Ed. Medicală, 1996.
15. Hermanns N., Kubiak T., Kulzer B., Haak T. – Emotional changes during experimentally induced hypoglycemia in type 1 diabetes, Biol Psychol, 63(1): 15-44, 2003.
16. Homma M., Shimizu S., Ogata M., Yamada Y., Saito T., Yamamoto T. – Hypoglycemic coma masquerading thyrotoxic storm, Intern.Med., 38(11): 871-4, 1999.
17. Hosono S., Ohno T., Ojima K., Kimoto H., Nagoshi R., Shimizu M., Nozawa M. – Intractable hypoglycemia following indomethacin therapy for patent ductus arteriosus, Pediatr Int, 42(4):372-4, 2000.
18. Hurjui J. – Cercetări privind metabolismul glucidic la bătrâni în raport cu mecanismele de adaptare, Teză de Doctorat, I.M.F., Iaşi, 1973.
19. Ionescu-Târgovişte C. – Diabetologie modernă, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1997.
20. Jermendy G. - Hypoglycemia factitia: Munchhausen syndrome in diabetes mellitus, J.Diabetes Complications, 10(4): 223-5, 1996.
21. Kreplick L.W. – Toxicity, Salicilate from Emergency Medicine/Toxicology, eMedicine Journal, vol.2, nr.6, 2001.

Scanned with OKEN Scanner

40. Scheen A.J., Paqnot N., Lefèbre P.J.: Comment j'explore.....Nouveaux Critères pour le diagnostic du diabète sùcré; Rev Med Liege; 31:4:265-269, 1997.
41. Snow K.J. – Hypoglycemia, eMedicine Journal, vol.2., nr.6, 2001.
42. Tintinalli J.E., Ruiz E., Krome R.L. - Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 4th edition, 1996.
43. Ungureanu G., Covic M. – Terapeutică medicală, Ed. Polirom, 2000.
44. *** Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th edition, 1998.
45. *** Prime Practice - "Endocrinology" – Hypoglycemic Syndrome; a CD-ROM Quarterly for Primary Care Physicians, 1995.
46. *** The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus - Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care; 20: 1183-1197; 1997.
47. *** The Merk Manual of Geriatrics, Sec.8., Ch. 64. Disorders of Carbohydrate Metabolism, 2001.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul IV. HIPOGLICEMIA ÎN INTOXICAȚIILE CU AGENȚI HIPOGLICEMIANȚI

Așa cum s-a arătat anterior, în cadrul hipoglicemiilor de cauză toxică, pe primul loc stau hipoglicemiile induse de medicamente, fie în cursul tratamentului pentru diverse afecțiuni, în special diabetul zaharat, fie în cazul intoxicațiilor acute exogene accidentale sau voluntare cu aceste grupe de medicamente.

IV.1. Sulfonilureicele

Utilizarea terapeutică a proprietăților hipoglicemiante a sulfonilureicelor este posibilă din 1955, când s-a produs primul antidiabetic oral, carbutamida, de către firma Boehringer.[45] La scurtă vreme după introducerea sulfonilureicelor, primele biguanide au devenit disponibile uzului clinic.

Dintre cele 2 grupe de antidiabetice orale, biguanide şi sulfonilureice, numai acestea din urmă prezintă ca reacţie adversă hipoglicemia, alături de alte efecte secundare nedorite (alergice, toxicitate medulară, toxicitate hepatică, intoleranță digestivă etc.).[15, 21, 45]

Sulfonilureicele stimulează secreţia insulinei. În ultima perioadă, noi grupe de antidiabetice orale au fost introduse în practică, iar sediul lor de acţiune este reprezentat în fig.IV.1.

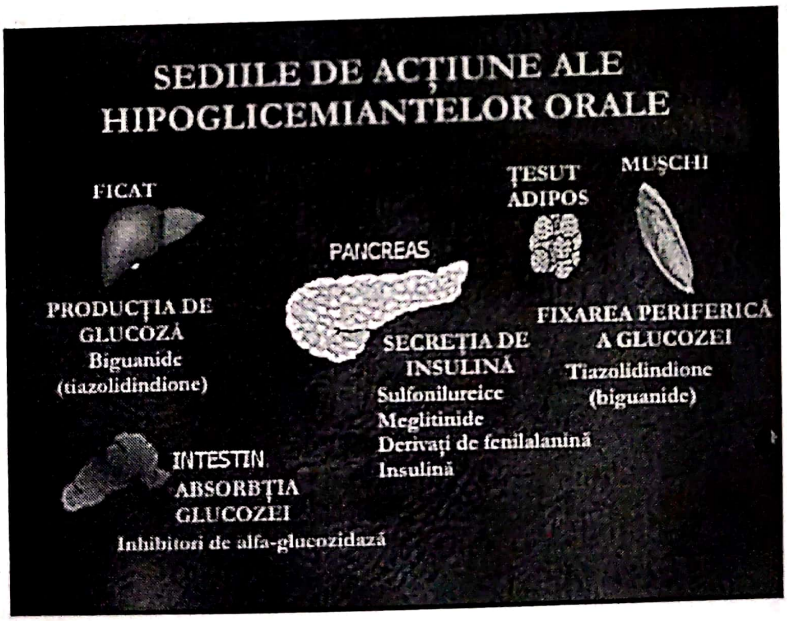


Fig. IV.1. Locul de acţiune al medicaţiei antidiabetice

IV.1.1. Frecvența hipoglicemiilor prin sulfonilureice

Nu se cunoaşte cu precizie incidenţa reacţiilor hipoglicemice la bolnavii aflaţi sub tratament cu sulfonilureice, deoarece episoadele mai puţin severe pot rămâne nesesizate atât de pacient, cât şi de medic. Instalarea hipoglicemiei induse de sulfonilureice poate fi lentă, dificil de recunoscut şi poate persista perioade lungi (zile-săptămâni), inducând

Scanned with OKEN Scanner

discrete modificări comportamentale, neluate în considerație ca având o relație cu valorile glicemice subnormale.

Datorită efectului hipoglicemiant mai puternic al sulfonilureicelor de a doua generație, frecvența hipoglicemiilor indusă de utilizarea lor extensivă a crescut substanțial în ultimii 20 ani, înainte fiind de aproximativ 1% din pacienții tratați.[45]

A doua generație de sulfonilureice au o incidență mai scăzută a hiponatremiei, reacțiilor de tip disulfiram și determină hipoglicemii severe/persistente.[53]

Majoritatea hipoglicemiilor induse de sulfonilureice apar la diabeticii vârstnici, după 60 ani, deoarece vârsta medie a diabeticilor de tip 2 care beneficiază de tratament oral este mai mare de 65 ani și susceptibilitatea la hipoglicemia a vârstnicului crește pe măsură ce fluxul sanguin cerebral scade, ca urmare a macroangiopatiei arterelor cerebrale.[45]

În asemenea situații, trebuie făcută o evaluare atentă clinică și biologică a pacienților, o hipoglicemie însoțită de hiperinsulinemie impunând un screening și pentru sulfonilureice, inclusiv pentru preparatele nou introduse în practică. [16]

În literatură sunt descrise numeroase alte exemple de hipoglicemie indusă de sulfonilureice, chiar și la copii, produse prin ingestie accidentală sau voluntară a unor doze mari și la care tabloul clinic poate fi înșelător, mimând suferințe neurologice (hemipareză, convulsii cu paralizie Todd consecutivă). Trebuie de menționat că la copii, uneori chiar și o singură tabletă de preparat sulfonilureic poate produce hipoglicemie.[1, 52, 65]

Un studiu prospectiv multicentric asupra ingestiei de sulfonilureice la copii a arătat că hipoglicemia a apărut la 30% din pacienții expuși, în majoritatea cazurilor în primele 8 ore de la ingestie și că nu are nici o valoare predictivă pentru riscul de hipoglicemie momentul din zi când s-a produs ingestia.[66]

Multe din hipoglicemiile sulfonilureice sunt de lungă durată. Pe fondul unei hipoglicemii induse terapeutic, datorită omiterii unei mese, consumului de alcool sau efectuării unui efort fizic neprevăzut, glicemia scade sub 50 mg/dl.[8] Dacă aceasta se produce rapid și este "zgomotoasă" clinic, poate fi recunoscută, tratată și evitată ulterior. Dacă instalarea hipoglicemiei este lentă, micile modificări de comporatment, astenia sau cefaleea pot trece neobservate de anturaj, bolnavul este incapabil să evalueze starea clinică și hipoglicemia se poate prelungi zile sau luni înainte de a fi recunoscută.

Există o susceptibilitate individuală pentru apariția hipoglicemiilor sulfonilureice, ce ar putea fi explicată prin:

- sensibilitatea crescută a celulelor β-secretoare la aceste substanțe, comparativ cu sensibilitatea lor scăzută pentru glucoză;
- metabolizarea și eliminarea întârziată a sulfonilureicelor prin tulburări hepatice sau renale (este cunoscut faptul că la bolnavii aflați în faze terminale ale insuficienței renale hipoglicemia indusă de sulfonilureice este cu atât mai prelungită cu cât pacienții au mai prezentat anterior episoade hipoglicemice și au o durată mai mare a diabetului).[33, 45]

În Suedia aproximativ 5% din pacienții având o medie de vârstă de 75 ani, tratați cu sulfonilureicele de a doua generație prezintă anual un episod hipoglicemic, de gravitate medie sau mare. La pacienții cu afectare hepatică sau renală, evoluția hipoglicemiei este mai gravă (recurentă, rezistentă la tratament și cu mortalitate crescută).

Scanned with OKEN Scanner

Peste 40% din pacienţii din acest studiu au prezentat o asociere medicamentoasă cu potenţial hipoglicemiant (dicumarinice, salicilaţi, sulfonamide).[45]

În Statele Unite, numărul intoxicaţiilor cu sulfamide hipoglicemiante a crescut constant din 1989. Majoritatea sunt intoxicaţii accidentale, apărute la pacienţi cu vârste cuprinse între 6-19 ani, fără o predilecţie de rasă sau sex.[71]

Un studiu clinic retrospectiv asupra a 15497 cazuri de intoxicaţii acute exogene spitalizate într-un interval de 10 ani în Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgenţe Iaşi a evidenţiat că intoxicaţiile cu agenţi hipoglicemianţi, de tipul insulinei sau antidiabeticelor orale au fost întâlnite la 43 pacienţi, reprezentând 0,3% din totalul cazurilor de intoxicaţii acute exogene şi 1% din totalul intoxicaţiilor acute cu potenţial hipoglicemiant (fig.IV.2). Dintre acestea, 15 (35%) au fost cazuri de intoxicaţie acută cu antidiabetice orale (sulfamide hipoglicemiante şi biguanide).

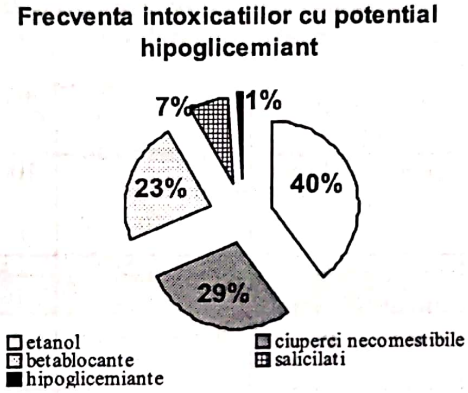


Fig.IV.2. Prevalenţa intoxicaţiilor acute cu agenţi hipoglicemianţi în cadrul intoxicaţiilor cu potenţial hipoglicemiant.[37]

Toate intoxicaţiile cu antidiabetice orale s-au înregistrat la persoane nediabetice, 6 fiind bărbaţi şi 9 femei. Ca forme clinice de intoxicaţie, au fost 2 cazuri de comă hipoglicemică, dintre care unul a evoluat nefavorabil, fiind vorba de o intoxicaţie mixtă, cu biguanide şi antidepresoare triciclice la o persoană de sex masculin, care a decedat prin tulburări de ritm ventricular pe fondul unei hipoglicemii de 20 mg/dl. Ceilalţi pacienţi cu hipoglicemie indusă de intoxicaţia cu antidiabetice orale au evoluat favorabil sub tratamentul specific instituit.[37]

IV.1.2. Rapel fiziopatologic

IV.1.2.1. Mecanismul de acţiune al sulfonilureicelor.

Sulfamidele antidiabetice stimulează secreţia de insulină. Pentru ca ele să fie active, este necesară prezenţa unei sinteze endogene β-celulare. Datele experimentale sugerează că efectul β-stimulator se datorează depolarizării membranei celulare. Aceasta depinde de prezenţa calciului în mediul extracelular. Atât glucoza cât şi sulfonilureicele cresc concentraţia calciului în celulele β. Se pare că efectul insulinosecretor al sulfamidelor hipoglicemiante s-ar datora creşterii influxului de calciu prin canalele specifice, inducând în acest fel depolarizarea celulară. Pătrunderea calciului în celulă se poate datora într-o primă etapă fixării sulfonilureicelor pe membrana celulelor β. Altă ipoteză ar fi cea

Scanned with OKEN Scanner

conform căreia sulfonilureicele, prin sarcinile lor negative împiedică formarea punţilor disulfidrice ale proteinelor membranare, fapt ce scade permeabilitatea membranei pentru potasiu.[45]

Sulfonilureicele sunt divizate tradiţional în 2 clase (tabel IV.1).

Tabel IV.1. Proprietăţi şi farmacocinetica sulfonilureicelor [21, 24, 78]

	DCI (denumirea comercială)	Metabolizare (metaboliţi activi)	Eliminare	Doza terap. (mg/zi)	T½ (ore)	Durata de acţiune (ore)
Prima generaţie	Tolbutamida (Tolbutamid, Oramide, Orinase)	Hepatică (nu are metaboliţi activi)	Renală	500 - 3000	3-28	6 – 12
	Clorpropamida (Diabenase, Diabetoral)	Nu se metabolizează	Renală (nemodificată)	100 - 500	24-48	până la 72
	Acetohexamida (Dymelor)	Are metabolit activ	-	250 - 1500	1-2	12 – 24
	Tolazamida (Tolamide, Tolinase)	Are metabolit activ	-	100 - 1000	4-7	10 – 14
A doua generaţie	Glipizidul (Glucotrol, Minidiab, Glibenese)	Nu are metaboliţi activi	Renală	5 - 40	1-6	12 – 24
	Glibenclamidul (Gliburide, Maninil, Micronase)	Hepatică (metabolit cu 25% din acţiunea sa)	Renală şi digestivă	2,5 – 20	1,5-3	16 – 24
	Gliclazidul (Diamicron)	Hepatică	Renală	40 - 160	8-12	16 – 24
	Gliquidona	Metaboliţi inactivi	Renal 5% Bilă 95%	15-120	1,3-1,5	5-8
A treia generaţie	Glimepiride (Amaryl)	Hepatică	Renală 60% şi digestivă 40%	1-8	1-9	12 - 24

Recent s-a demonstrat că efectul sulfonilureicelor este iniţiat de legarea şi blocarea canalului de K^+ ATP-dependent, care a fost pus în evidenţă de Philipson şi Steiner în 1995. Astfel, aceste droguri acţionează precum secretagogele fiziologice (glucoză, leucină) care diminuă de asemenea conductanţa acestui canal. Reducerea conductanţei pentru K^+ duce la depolarizarea membranei şi la influxul de calciu prin canalele Ca^{2+}voltaj – dependente. Se produce astfel un influx de calciu care acţionează ca mesager secundar, declanşând fosforilarea proteinelor ce stimulează secreţia de INS prin exocitoza granulelor.[21, 24, 45]

Toate sulfonilureicele par a mobiliza aceeaşi fracţie insulinică stocată în pancreas, însă realizează acest lucru la concentraţii plasmatice diferite.

Deşi mărimea răspunsului secretor la sulfonilureice este modulat prin concentraţia de glucoză a mediului în care sunt plasate celulele β, ele stimulează eliberarea insulinei, atât în absenţa glucozei, cât şi în prezenţa unor concentraţii mari de

Scanned with OKEN Scanner

glucoză. În ultima situaţie, glibenclamidul şi gliclazidul par a exercita un efect mai pronunţat insulinosecretor decât celelalte sulfonilureice.

Pe lângă efectul de stimulare a secreţiei insulinice, sulfonilureicele cresc utilizarea periferică a glucozei şi inhibă (secundar secreţiei de insulină) producţia hepatică de glucoză (tabel IV.2). Derivaţii de sulfoniluree determină creşterea numărului de receptori membranari pentru insulină la nivelul celulelor musculare, adipoase şi hepatice, permiţând astfel utilizarea glucozei (fig. IV.1). Aceste efecte explică persistenţa unei acţiuni hipoglicemiante, chiar atunci când insulinemia plasmatică revine la normal. [44, 45] Sulfonilureicele stimulează eliberarea somatostatinei şi pot suprima uşor secreţia de glucagon. [21]

Tabel IV.2. Efecte chimice ale sulfonilureicelor (după [21, 24, 53])

Locul acţiunii	Efectul
Pancreatică	
Asupra celulelor beta şi a secreţiei de insulină	• cresc sensibilitatea celulelor beta la glucoză; • blochează canalele de potasiu, ce produce la nivelul celulelor insulare beta pancreatice un influx de calciu în celulă, determinând creşterea eliberării de insulină din aceste celule; • cresc insulinemia plasmatică;
Extrapancreatică	
Relaţie probabilă cu acţiunea antidiabetică	• potenţarea acţiunii INS asupra preluării G la nivelul muşchiului striat şi a ţesutului adipos; • potenţarea acţiunii INS asupra GLUT la nivel celular; • potenţează efectul INS asupra producţiei hepatice de glucoză (prin intermediul glicogensintetazei hepatice); • potenţează acţiunea INS asupra lipogenezei hepatice; • scad glucagonul; • cresc legarea insulinei şi somatostatinului de receptorii-ţintă.
Relaţie posibilă cu acţiunea antidiabetică	• La nivel hepatic: reduc producţia bazală hepatică de glucoză; scad gluconeogeneza hepatică, creşte glicoliza şi scade oxidarea acizilor graşi cu lanţ lung; • La nivel muscular: creşte transportul aminoacizilor; • Inhibă insulinaza şi scad clearance-ul INS (reduc extracţia hepatică a insulinei);
Independentă de acţiunea antidiabetică	• Efect direct asupra ţesutului adipos: cresc sinteza de glicogen şi inhibă lipoliza în celulele adipoase; • Efect direct asupra miocardului: cresc contractilitatea, consumul de oxigen, glicogenoliza, transportul de glucoză, glicoliza şi oxidarea piruvatului.

IV.1.2.2. Mecanismul hipoglicemiilor induse de sulfonilureice.

Factorii de risc pentru hipoglicemie la pacienţi trataţi cu sulfonilureice cuprind:

- vârsta înaintată;
- afectarea concomitentă hepatică sau renală (mai ales în stadiul final);[33]
- consumul de alcool;[8]

Scanned with OKEN Scanner

- asocierea unor tratamente ce potenţează efectul lor hipoglicemiant (tabel IV.3.);
- scăderea aportului glucidic;
- supradozarea medicamentoasă accidentală sau voluntară;
- efortul fizic.

Farmacocinetica hipoglicemiantelor orale joacă un rol important în explicarea hipoglicemiilor care diferă ca intensitate şi ca mecanism, în funcţie de preparatul utilizat.

Mecanismul intrinsec implicat în scăderea glicemiilor sub valoarea prag de 50 mg/dl este explicat de următoarele acţiuni ale sulfonilureicelor care operează prin stimularea secreţiei de insulină:

- inhibarea gluconeogenezei şi a glicogenolizei hepatice;
- inhibiţia secreţiei de glucagon;
- inhibiţia enzimelor implicate în metabolizarea substanţelor;
- modificarea capacităţii de legare a sulfonilureicelor de proteinele plasmatice.

Întrucât sulfonilureicele induc o creştere a insulinei plasmatice, se consideră că rolul acesteia în inducerea hipoglicemiei este determinant. Stimularea secreţiei β-pancreatice depinde de concentraţia plasmatică a medicamentului, iar aceasta este consecinţa farmacocineticii lui.

Timpul de înjumătăţire ($T_{1/2}$) a sulfonilureicelor determină persistenţa substanţei active în circulaţie. În raport cu acesta, sulfonilureicele au acţiune diferită: Tolbutamidul are timp de înjumătăţire de 5 ore, Clorpropamidul de 40 ore şi deşi puterea hipoglicemiantă intrinsecă este egală, când se administrează o doză unică, o scădere glicemică egală se obţine cu 0,1-0,5 g/zi de Clorpropamid şi de 0,5-2 g/zi pentru Tolbutamid.

La pacienţii predispuşi pentru hipoglicemie, avantajul unui timp de înjumătăţire mai prelungit (deci eficienţă terapeutică mai bună) devine un inconvenient.

Absorbţia şi eliminarea sulfonilureicelor joacă un rol important în determinarea concentraţiilor lor plasmatice. Ele sunt rapid absorbite în tractul gastrointestinal, la o oră de la ingestie şi sunt transportate în sânge legate de proteine. Concentraţiile plasmatice variază mult de la un bolnav la altul şi de la un compus la altul (Tolbutamidul are o acţiune de scurtă durată, instalată rapid, iar Glibenclamidul intră mai tardiv în acţiune, pentru o durată mai lungă).[45]

IV.1.2.3. Efectul asocierii sulfonilureicelor cu alte droguri.

Unele medicamente pot accentua efectul hipoglicemiant al sulfonilureicelor, aşa cum sunt cele menţionate în tabelul IV.3.

Unele dintre acestea potenţează efectul sulfonilureicelor, în special al agenţilor de primă generaţie, prin inhibarea metabolismului ori excreţiei acestora. Alte droguri deplasează sulfonilureicele de pe proteinele de legătură, prin urmare crescându-le tranzitor fracţiunea liberă. Alte droguri, inclusiv etanolul, pot potenţa acţiunea sulfonilureicelor cauzând hipoglicemie (tabel IV.4).[21]

Studii asupra riscului de hipoglicemie indus de medicaţia antihipertensivă la diabeticii hipertensivi aflaţi sub tratament cu sulfonilureice au găsit că pacienţii trataţi cu

Scanned with OKEN Scanner

Enalapril au prezentat un risc crescut de hipoglicemie la diabeticii sub tratament cu sulfonilureice.[68]

Pacienţii aflaţi sub tratament cu sulfonilureice, la care nu se poate constata o cauză evidentă de hipoglicemie, trebuie interogaţi pentru a descoperi eventuala utilizare a unora din medicamentele enumerate mai sus, care au potenţial hipoglicemiant aditiv.

Tabel IV.3. Medicamente ce cresc efectul hipoglicemiant al sulfonilureicelor [24, 31, 44, 45, 63]

♦ sulfonamidele (utilizate în tratamentul unor infecţii); ♦ trimetoprim/sulfametoxazol; ♦ unele antibiotice (cloramfenicol, doxiciclină şi oxitetraciclina); ♦ Aspirina şi salicilaţii; ♦ fenilbutazona şi indometacinul; ♦ propranololul (prin antagonizarea hormonilor de contrareglare); ♦ ibuprofenul;	♦ inhibitorii de monoaminooxidază; ♦ dicumarinicele şi heparina; ♦ clofibratul; ♦ ciclofosfamida; ♦ IMAO; ♦ Probenecidul; ♦ Allopurinolul; ♦ anticolinergicele; ♦ blocanţii H2; ♦ vitamina B_6.

Mecanismul de scădere glicemică indus de aceste substanţe este legat adesea de interacţiunile realizate asupra absorbţiei, distribuţiei, metabolizării şi eliminării sulfonilureicelor, prelungindu-le timpul de acţiune. În unele cazuri intervine o blocare parţială a răspunsului hormonal contrareglator.

Tabel IV.4. Mecanismele prin care medicamentele cresc efectul hipoglicemiant al sulfonilureicelor. [45, 46]

Mecanism	Medicament
1. Scăderea metabolizării sau excreţiei	• Fenilbutazonă; • Doxiciclină; • Trombostop; • Sulfamide antibacteriene; • Cloramfenicol; • Allopurinol;
2. Competiţie pentru legarea de albuminele circulante	• Fenilbutazonă; • Sulfamide antibacteriene;
3. Inhibiţia gluconeogenezei, creşterea oxidării glucozei, stimularea secreţiei de insulină	• IMAO; • Trometamin; • Beta-blocante.
4. Inhibiţia gluconeogenezei, creşterea efectului β–stimulator al sulfonilureicelor.	• Alcool etilic
5. Corectarea parţială a defectelor metabolice cum ar fi producţia excesivă hepatică de glucoză în condiţii bazale şi captarea deficitară a glucozei în ţesuturile periferice.	• Insulină (asociată terapiei cu sulfonilureice)

Scanned with OKEN Scanner

IV.1.3. Diagnosticul intoxicaţiei acute cu sulfamide hipoglicemiante.

Intoxicaţia acută voluntară cu antidiabetice orale este uneori dificil de recunoscut. Clorpropamidul şi gliburidul sunt agenţii cel mai frecvent întâlniţi în intoxicaţiile acute.

Clorpropamidul produce în intoxicaţia acută simptome de hipoglicemie, până la comă şi exitus. Hipoglicemia se însoţeşte de valori crescute ale insulinemiei plasmatice. Deşi Frey şi Rosenlund consideră că hipoglicemia din intoxicaţia cu Clorpropamid poate fi dată de un factor extrapancreatic, Klonnoff, analizând cazurile din literatură cu glicemie sub 50mg/dl secundare supradozării accidentale sau intenţionate cu Clorpropamid, conduce la concluzia că acest hipoglicemiant sulfonilureic are o acţiune β–citotropică, hiperinsulinemia fiind constant prezentă în aceste cazuri.[45] Hipoglicemia indusă de Clorpropamid a fost descrisă şi în caz de aport normal de hidrocarbonate, funcţie renală normală şi la doze terapeutice. Clorpropamidul cauzează cea mai prelungită hipoglicemie între toate drogurile sulfonilureice.

Se citează în literatură un caz de hipoglicemie prelungită într-un caz de intoxicaţie acută voluntară, la o femeie tânără, care a ingerat 5-10 g, la care clorpropamidul eliminat urinar şi hipoglicemia s-au menţinut timp de 27 zile de la ingestie.[11] Timpul de înjumătăţire în ser este de 36 ore, dar sunt necesare 3-5 zile pentru eliminarea completă din organism.[70]

Tratamentul cu Clorpropamid la diabetici poate induce, chiar la doze terapeutice, hiponatremie simptomatică, cu pierderea apetitului, greţuri, vărsături, ce duc la scăderea aportului de hidrocarbonate şi hipoglicemie consecutivă. Hiponatremia este o complicaţie rară a tratamentului cu Clorpropamid, datorită efectului său antidiuretic (creşterea secreţiei de hormon antidiuretic şi potenţarea efectului său asupra tubilor renali). Pacienţii afectaţi sunt de regulă femei peste 60 ani, aflaţi sub o doză terapeutică de 500 mg/zi sau mai mult. Hiponatremia este adesea ignorată, deoarece simptomele sunt nespecifice (pierderea apetitului, greţuri, vărsături, dureri abdominale, stare confuzională, rar convulsii şi comă). Incidenţa hiponatremiei este crescută în cazurile cu tendinţă de retenţie hidrică preexistentă, cum ar fi insuficienţa cardiacă sau renală şi în cazul terapiei cu diuretice. Fenomenele sunt reversibile spontan la întreruperea medicamentului.[7]

Glibenclamidul prezintă un risc crescut pentru hipoglicemie datorită marii sale acţiuni hipoglicemiante, în ciuda timpului de înjumătăţire scurt (5 ore). Este metabolizat în ficat şi eliminarea se face pe cale renală şi digestivă. Hipoglicemiile induse de glibenclamid apar la vârstnici, durează de obicei 2-3 zile, ocazional fiind cu caracter cronic (săptămâni). Un studiu amplu privind frecvenţa hipoglicemiei induse de glibenclamid este raportat de Asplund şi colab. pe baza consumului acestui medicament şi a cazurilor de hipoglicemie raportate în Suedia. Aproximativ 5% din pacienţii având o medie de vârstă de 75 ani, trataţi cu sulfonilureicele de a doua generaţie prezintă anual un episod hipoglicemic, de gravitate medie sau mare. La pacienţii cu afectare hepatică sau renală, evoluţia hipoglicemiei este mai gravă (recurentă, rezistentă la tratament şi cu mortalitate crescută). Peste 40% din pacienţii din acest studiu au prezentat o asociere medicamentoasă cu potenţial hipoglicemiant (dicumarinice, salicilaţi, sulfonamide). Unele medicamente cu potenţial posibil hipoglicemiant datorită afectării răspunsului contrareglator (anticolinergice, vitamina B_6 etc.), nu au fost luate în calcul.[45]

Scanned with OKEN Scanner

O altă situaţie ce poate fi întâlnită este cea a asocierii glibenclamidului (Gliburid) cu ciprofloxacin, ceea ce determină hipoglicemii rezistente la tratament. Gliburidul este metabolizat de sistemul enzimatic hepatic P450, iar Ciprofloxacinul este un inhibitor recunoscut al sistemului P450, ceea ce conduce la creşterea nivelului seric de glibenclamid. De asemenea, asocierea terapeutică a sulfamidelor hipoglicemiante cu sertralină (inhibitor selectiv de reabsobţie a serotoninei) produce hipoglicemie ca urmare a competiţiei pentru enzimele P450 hepatice, ceea ce va determina blocarea acestora şi creşterea nivelului seric de sulfonilureice.[57, 67]

Glibenclamidul poate induce frecvent forme medii sau uşoare de hipoglicemie, după ani de zile de utilizare a medicamentului, fără modificarea dozei. Aceste hipoglicemii se înregistrează mai frecvent după-amiaza şi sunt consecinţa folosirii medicamentului în doze mari, fără o testare prealabilă a răspunsului metabolic la administrarea unor doze mici. [45]

La vârstnici, o hipoglicemie indusă de glibenclamid poate apare chiar în condiţiile respectării unui dozaj corect, prin declinul funcţiei renale specifice acestei categorii de vârstă. [38]

Gliclazidul hipoglicemiant oral de a doua generaţie, poate induce hipoglicemie şi prin acţiune hepatotoxică. Este descrisă în literatură o situaţie în care, după un tratament de 6 săptămâni cu Gliclazid la o pacientă diabetică de 60 ani, apare o hepatită acută toxică prin mecanism idiosincrazic, confirmată histologic (inflamaţie portală importantă cu limfocite, monocite şi eozinofile, asociată cu inflamaţie lobulară, caracteristică afectării hepatice drog-induse). [15]

Glimiperidul un nou hipoglicemiant oral de a treia generaţie, produce în intoxicaţia acută o hipoglicemie prelungită, cu mari oscilaţii ale nivelului glicemic, ceea ce necesită administrarea unor doze mari de glucoză.[56]

Un studiu efectuat pentru a compara caracteristicile şi evoluţia hipoglicemiei severe (definită ca eveniment simptomatic ce a necesitat administrarea de glucoză i.v. sau de glucagon) induse de glimiperid şi de glibenclamid, la pacienţi trataţi cu aceste preparate, a evidenţiat că ambele preparate, chiar în doză mică, pot produce hipoglicemii severe (0,5 mg glimiperid şi 0,88 mg glibenclamid) şi că nu există diferenţe esenţiale în durata şi evoluţia hipoglicemiei la cele două categorii de pacienţi. În plus, s-a evidenţiat faptul că o minimă afectare a funcţiei renale trebuie să impună folosirea cu prudenţă a celor 2 preparate. [27]

Glipizidul produce hipoglicemie la 5 minute de la ingestie, la un adult. Un copil poate deveni hipoglicemic după ingestia unui singur comprimat de Glipizid de 5 mg. De regulă, pacienţii devin simptomatici la 2 ore de la ingestie (tabel IV.5).

În toate cazurile de intoxicaţie acută voluntară sau accidentală cu sulfonilureice diagnosticul trebuie făcut cu promptitudine şi tratamentul instituit rapid, pentru a evita moartea sau sechelele neurologice secundare neuroglicopeniei.[77]

IV.1.3.1. Diagnostic clinic

Datele anamnestice sugestive pentru administrare intenţionată de supradoze de sulfonilureice includ:

- Antecedentele personale sau familiale de diabet zaharat tratat cu sulfonilureice.
- Pacientul are o profesiune medicală sau o rudă cu această profesie.

Scanned with OKEN Scanner

- Istoric de suferinţă psihiatrică.
- Debut brusc al simptomelor severe, fără prezenţa în prealabil a unor semne mai uşoare.
- Răspuns hipoglicemic sau hiperinsulinemic absent la testele de provocare.[32]

Tabel IV.5. Semnele şi simptomele sugestive pentru intoxicaţie

La adulţi	La copii
• Somnolenţă până la comă;	• Letargie;
• Spasme musculare;	• Confuzie;
• Convulsii;	• Iritabilitate;
• Reflexe osteotendinoase deprimate;	• Areactivitate;
• Semn Babinski prezent;	• Ameţeli;
• Hiperpnee;	• Cefalee;
• Edem pulmonar;	• Vedere neclară;
• Tahicardie;	• Comportament psihotic; Delir;
• Insuficienţă circulatorie.	• Vărsături; Dificultăţi de alimentare.

La persoanele non-diabetice, semnele şi simptomele de hipoglicemie pot să nu apară decât atunci când glicemia scade sub 40 mg/dl. Intoxicaţia poate dura 3 zile sau mai mult, chiar după supradozarea agenţilor cu acţiune scurtă.

Examenul fizic evidenţiază o serie de semne (tabel IV.6) variabile în funcţie de severitatea şi durata hipoglicemiei. La persoanele non-diabetice, semnele şi simptomele de hipoglicemie pot să nu apară decât atunci când glicemia scade sub 40 mg/dl.

Tabel IV.6. Semne sugestive pentru hipoglicemie la examenul clinic obiectiv

• Stare de conştienţă alterată;	• Paloare;
• Slăbiciune generalizată;	• Convulsii;
• Transpiraţii;	• Cianoză;
• Tahicardie;	• Comă;
• Tahipnee;	• Hipotermie;
• Deficite neurologice tranzitorii;	• Mişcări atetozice.

Alte efecte toxice, semnalate pentru toate sulfonilureicele, sunt de amintit: hipotermia, reacţiile de tip disulfiram (greaţă, bufeuri de căldură, cefalee, vărsături) şi hiponatremia (mai ales în cazul asocierii Clorpropamidului cu alcool).

IV.1.3.2. Diagnostic paraclinic

Biologic, hipoglicemia este de aşteptat şi pot fi prezente şi hipokaliemie, edem cerebral, acidoză metabolică.

Se vor determina sulfonilureicele sau metaboliţiilor în urină precum şi alte teste toxicologice (concentraţiile serice de aspirină sau acetaminofen, alcoolemia).

Scanned with OKEN Scanner

Ca explorări imagistice, sunt necesare CT cerebral cu sau fără contrast intravenos la pacienţii cu stare de conştienţă alterată, deficite neurologice focale sau crize convulsive nou apărute.

Electrocardiograma se recomandă la bolnavii cu modificări electrolitice sau la cei la care se suspectează şi ingestie concomitentă de antidepresoare triciclice.

IV.1.3.3. Diagnostic diferenţial

Trebuie să excludem fie alte intoxicaţii acute care se pot însoţi de hipoglicemie, fie alte afecţiuni (tabel IV.7).

Tabel IV.7. Diagnosticul diferenţial în intoxicaţia cu sulfonilureice [71]

Diverse alte boli	Intoxicaţii acute
• Insuficienţă adrenală;	• Intoxicaţia cu etanol;
• Deficitul de carnitină;	• Intoxicaţia cu salicilaţi;
• Deficitul de fructoză-1-fosfat aldolază (intoleranţa la fructoză);	• Ingestia fructului Ackee (intoxicaţia hipoglicinică);
• Deficitul de galactoză-1-fosfat uridil transferază (galactozemia);	• Intoxicaţia acută cu beta-blocante;
• Boala stocajului de glicogen tip I;	• Intoxicaţia cu chinină;
• Deficitul hormonului de creştere;	• Ingestia de alloxan.
• Hiperinsulinemia;	

IV.1.4. Complicaţii. Evoluţie, prognostic.

Diabetul insipid neurogen, convulsiile recurente, retardul mental la copii şi stările vegetative persistente sunt posibile tardiv. Icterul colestatic a fost descris, ca o complicaţie tardivă, în intoxicaţia acută cu Clorpropamid.[71, 77]

Prognosticul în intoxicaţia cu sulfamide hipoglicemiante depinde de diagnosticul precoce, de cantitatea ingerată şi de timpul de înjumătăţire al drogului. Majoritatea pacienţilor se vindecă fără sechele sau complicaţii.[71]

IV.1.5. Tratamentul intoxicaţiei cu sulfonilureice

Dacă în situaţia hipoglicemiilor induse de excesul relativ sau absolut de insulină, tratamentul poate fi făcut cu succes în afara spitalului, nefiind întotdeauna necesară spitalizarea pacientului, în situaţia intoxicaţiei cu sulfonilureice este obligator tratamentul în condiţii de spital, unde pacientul poate fi urmărit atent de către specialist şi unde i se asigură administrarea prelungită de glucoză i.v. [54]

După ingestia sulfonilureicelor de primă generaţie, pacienţii se vor supraveghea în spital cel puţin 24 ore, chiar dacă simptomele iniţiale sunt reduse. În cazul ingestiei unor preparate de a doua generaţie, supravegherea pacienţilor se va face până când aceştia devin asimptomatici şi euglicemici, dacă se menţin 8-12 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul intoxicaţiei este în principal suportiv (menţinerea libertăţii căilor aeriene, respiraţiei, circulaţiei) şi de corectare rapidă a hipoglicemiei prin administrare de glucoză intravenos.[71]

Pentru prevenirea absorbţiei toxicului şi creşterea eliminării: **spălătura gastrică** conform indicaţiilor; **cărbune activat; alcalinizarea urinii** (numai pentru clorpropamid) până la un pH urinar de 7-8 care poate reduce $T_{1/2}$ de la 49 la aproximativ 13 ore. Se recomandă administrare de cărbune activat cât de repede posibil după ingestia drogurilor, dozele repetate fiind utile în intoxicaţia cu Glipizid, care are circuit enterohepatic. Dintre metodele de epurare a toxicului, nu s-a dovedit utilă hemodializa, deoarece sulfonilureicele circulă legate de proteinele plasmatice. [71]

Se iniţiază şi se menţine perfuzie cu **glucoză hipertonă** (10%, 20%, chiar 50%) în vederea păstrării glicemiei la valori de peste 100 mg/dl. Perfuzia se menţine 3-4 ore sau mai mult, în funcţie de drogul implicat şi durata acţiunii sale. Asocierea hemisuccinatului de hidrocortizon 100 mg la 100 ml soluţie glucozată sau a glucagonului, 1 mg la 2 ore, poate fi utilă în prima parte a tratamentului. Hipoglicemiile induse de sulfonilureice pot fi refractare la tratamentul cu glucoză intravenos, mai ales la pacienţii non-diabetici la care mecanismele de eliberare a insulinei sunt intacte. Perfuzia cu glucoză stimulează eliberarea de insulină, ce poate agrava suplimentar hipoglicemia.[10, 45, 69]

Unele studii recomandă **Octreotidul**, un analog de somatostatină cu acţiune prelungită, ca fiind sigur şi eficace în prevenirea hipoglicemiei după intoxicaţia acută cu sulfonilureice la adulţi şi copii. Octreotidul blochează secreţia pancreatică de insulină ce se produce ca răspuns la administrarea de glucoză folosită în tratamentul hipoglicemiei din intoxicaţia cu sulfonilureice.[49] Octreotidul în asociere cu glucoză ar trebui să fie folosit ca terapie de primă linie în tratamentul hipoglicemiilor induse de sulfonilureice.[5, 10, 22, 40, 41, 48, 64]

Octreotidul (Sandostatin), este un inhibitor mai puternic al hormonului de creştere, glucagonului şi insulinei, decât somatostatinul. Acţionează în principal pe receptorii de somatostatin tip II şi V, suprimă răspunsul LH la GnRH, scade fluxul sanguin splahnic, inhibă eliberarea de serotonină, gastrină, peptid intestinal vasoactiv, insulină, glucagon, secretină, motilin şi polipeptid pancreatic. La adulţi, dozele folosite sunt de 50 µg administrate subcutan la 8-12 ore. Dozele pediatrice – 1mcg/kg subcutan la 12 ore. În cazurile refractare, perfuzie continuă i.v. cu doze începând de la 15 ng/kg/minut, care se titrează în funcţie de răspuns.[71]

Folosirea sa în tratamentul hipoglicemiei indusă de sulfonilureice scade atât numărul de episoade hipoglicemice, cât şi necesarul de glucoză pentru restabilirea glicemiei, fără a se înregistra efecte toxice. [9]

O altă posibilitate de tratament al hipoglicemiei este **Diazoxidul**, un agent antihipertensiv din clasa benzotiadiazinelor non-diuretice. Diazoxidul inhibă eliberarea insulinei stimulată de glucagon, cauzând un fals răspuns insulinic negativ la glucagon. Creşterea glicemiei este explicată de inhibarea eliberării insulinei pancreatice şi posibil de un efect extrapancreatic. Efectul hiperglicemic începe la o oră şi durează 8 ore, dacă funcţia renală este normală. Se începe cu 300 mg administrat lent i.v. timp de 30 minute, repetat la fiecare 4 ore sau 1,25 mg/kgc, doză ce a avut succes în ridicarea valorilor glicemice, fără a produce hipotensiune arterială. Se consideră că Diazoxidul poate fi folosit pentru combaterea toxicităţii clorpropamidice, concentraţiile plasmatice optime de Diazoxid pentru controlul terapeutic al hipoglicemiei indusă de Clorpropamid fiind

Scanned with OKEN Scanner

de 50-100 micrograme/ml. Dozele pediatrice de Diazoxid sunt 1-3 mg/kg lent i.v. în 30 minute, apoi repetate până la de 4 ori pe zi.[42, 45, 70, 77]

Glucagonul este de asemenea util şi se administrează intravenos, intramuscular sau subcutanat. Glucagonul exercită efecte opuse insulinei asupra glicemiei. Glucagonul creşte glicemia prin inhibarea sintezei de glicogen şi prin stimularea formării glucozei din alte surse decât hidraţii de carbon, cum sunt proteinele şi grăsimile (gluconeogeneză). Creşte hidroliza glicogenului în glucoză (glicogenoliză) la nivel hepatic, pe lângă accelerarea glicogenolizei hepatice şi a lipolizei în ţesutul adipos. Mai are efect de stimulare a contractilităţii cordului şi de relaxare a tractului gastrointestinal. Timpul de înjumătăţire al glucagonului plasmatic este de aproximativ 3-6 minute, similar cu al insulinei. Dozele pediatrice sunt variabile:

- sub 20 kg: 0,5 mg sau 20-30 mcg/kg;
- peste 20 kg: 1 mg repetat încă de 2 ori dacă nu se obţine un efect în 15 minute după prima doză.

După ingestia sulfonilureicelor de primă generaţie, pacienţii se vor supraveghea în spital cel puţin 24 ore, chiar dacă simptomele iniţiale sunt reduse. În cazul ingestiei unor preparate de a doua generaţie, supravegherea pacienţilor se va face până când aceştia devin asimptomatici şi euglicemici, dacă se menţin 8-12 ore.[71]

IV. 2. Biguanidele

Antidiabeticele orale de tip biguanide au o acţiune de scădere a glicemiei ce debutează la 3 ore de la ingestie şi durează 10 - 12 ore, în funcţie de preparat.

IV.2.1. Date despre toxic

Preparatul Fenformin a fost retras de pe piaţă în 1977 datorită apariţiei frecvente a acidozei lactice. Metforminul, apărut pe piaţa americană în 1995 (Glucophage), fiind utilizat pe scară largă în Europa (25% din totalul prescripţiilor de hipoglicemiante orale). Buforminul (Silubin) este încă utilizat ocazional în Europa. În România, se utilizează de mulţi ani dimetilbiguanide (Meguan, Metformin, Siofor) şi butilbiguanide (Buformin). [24, 45]

IV.2.2. Rapel fiziopatologic

Biguanidele nu determină hipoglicemie în doze terapeutice nici la omul normal nici la diabetici, spre deosebire de sulfamidele antidiabetice. Biguanidele favorizează acţiunea insulinei endo- şi exogene, favorizează legarea insulinei de receptorii membranari, mărind creşterea captării glucozei în celulă, utilizarea acesteia şi scăderea glicemiei. Inhibă gluconeogeneza hepatică, eliberarea glucozei de către ficat şi întârzie resorbţia glucozei la nivelul intestinului subţire. În intoxicaţia acută, biguanidele produc acidoză lactică, care este o complicaţie redutabilă. [6, 44]

Au fost descrise în mod cu totul excepţional în literatură cazuri de hipoglicemie la biguanide, numai în situaţia ingerării unor doze foarte mari, în urma unor tentative de suicid (de exemplu 1500 mg Fenformin, doza terapeutică fiind de 100-150 mg).[44]

Scanned with OKEN Scanner

Din experienţa personală, menţionez un caz letal de hipoglicemie severă şi acidoză lactică la un pacient nediabetic care a ingerat în scop autolitic Buformin (Silubin retard) 3400 mg, în condiţiile în care doza maximă terapeutică este 400 mg. [36]

În ce priveşte Metforminul, acesta este infrecvent asociat cu hipoglicemie la doze terapeutice. [6] Metforminul este utilizat pe scară largă în tratamentul diabetului de tip 2, fără a avea mecanismul celular de acţiune bine definit. Efectul său de scădere a glicemiei rezultă din scăderea producţiei hepatice de glucoză şi din creşterea utilizării glucozei în periferie – muşchi, ţesut adipos (fig. IV.3).[2]

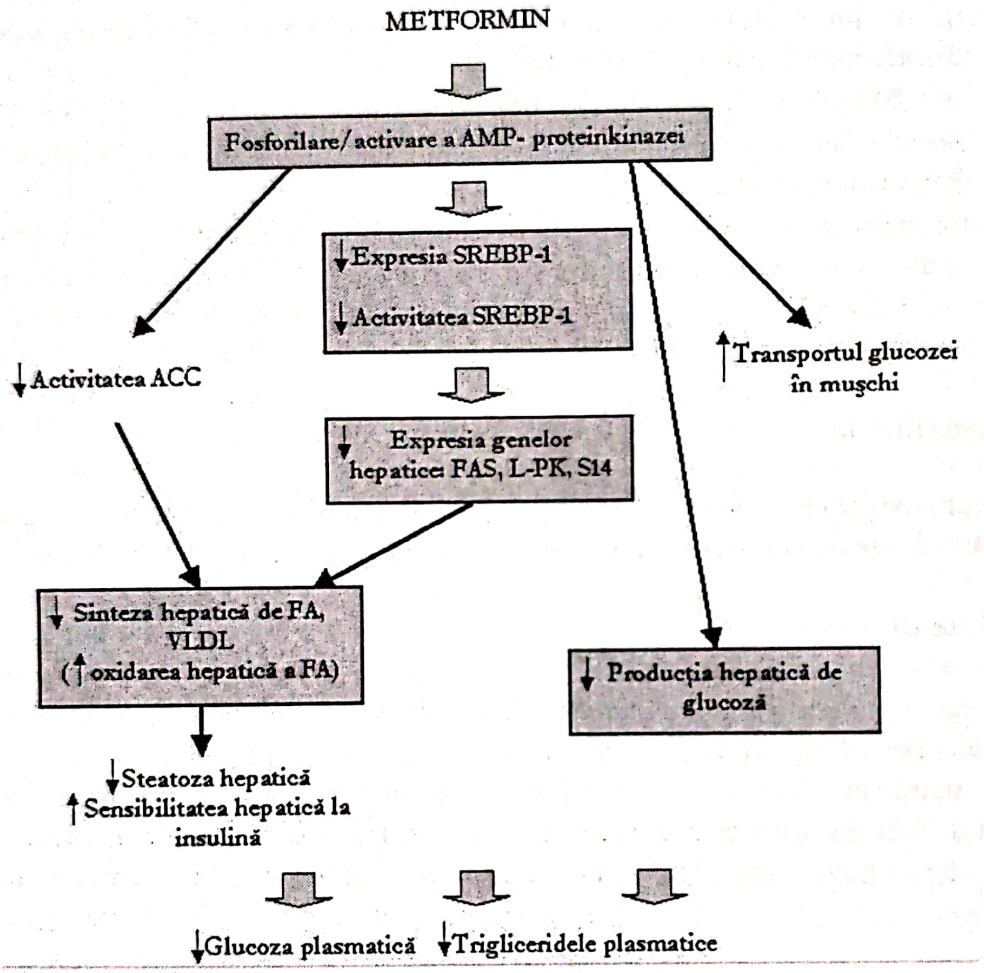


Fig.IV.3. Mecanismul prin care Metforminul mediază efectele asupra metabolismului glucidic şi lipidic. FA – acizi graşi.

Protein-kinaza activată de AMP (AMPK) este un regulator major celular al lipidelor şi metabolismului glucozei. Metforminul se pare că activează AMPK în hepatocite; ca rezultat, activitatea acetil-CoA carboxilazei (ACC) este redusă, oxidarea acizilor graşi este stimulată şi expresia enzimelor lipogenice este suprimată. Activarea AMPK prin Metformin sau un analog adenozinic produce supresia expresiei SREBP-1, un factor – cheie de transcripţie lipogenică. La şobolanii trataţi cu Metformin, expresia hepatică a SREBP-1 (şi alţi lipogenici) mARN şi a proteinelor este redusă; activitatea ţintei AMPK, ACC, este de asemenea redusă. Folosind un nou inhibitor al AMPK, s-a demonstrat că activarea AMPK este necesară pentru ca Metforminul să-şi exercite

Scanned with OKEN Scanner

acţiunea de inhibare a producţiei glucozei la nivelul hepatocitelor. În celulele izolate de muşchi scheletic la şobolani, Metforminul stimulează fixarea glucozei, concomitent cu activarea AMPK.[74]

IV.2.3. Intoxicaţia acută cu biguanide

Acidoza lactică apare în special la pacienţi cu insuficienţă renală, la cei care au în antecedente insuficienţă cardiopulmonară, boli hepatice, etilism cronic, infecţii (la aceste categorii de pacienţi nici nu trebuie prescris în tratament).

Efectele gastrointestinale: anorexie, greaţă, vărsături, dureri abdominale, diaree (la 20% din pacienţi apar ca efecte secundare în cursul tratamentului).

Hipoglicemia apare rar, la doze foarte mari administrate în scop suicidar, sau în situaţia dozelor terapeutice la pacienţi vârstnici, care asociază în terapie şi alte categorii de medicamente ce pot contribuie la scăderea hipoglicemiei (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau antiinflamatoare nesteroidiene). [75]

IV.2.4. Tratamentul intoxicaţiei acute cu biguanide

Următoarele măsuri terapeutice trebuie adoptate în cazul unui pacient intoxicat cu preparate de tipul biguanidelor:

1. Cărbune activat în cazul ingestiei recente.
2. Tratamentul acidozei cu bicarbonat de sodiu.
3. Hemodializă, pentru corectarea acidozei, tulburărilor hidrice datorate bicarbonatului în exces şi a îndepărtării medicamentului rămas (în special Metformin).
4. Glucoza şi insulina pot fi necesare în tratamentul cetozei induse de fenformin.

IV.3. Hipoglicemia indusă de meglitinide

Clasa meglitinidelor, din care fac parte repaglinidul şi meglitinidul şi recent introdusul derivat de fenilalanină, nateglinidul, a fost introdusă în terapia diabetului de tip 2 din 1997. Aceşti compuşi sunt stimulatori ai secreţiei de insulină cu acţiune scurtă. Singurul înregistrat în România este repaglinidul (**NovoNorm**). [24]

Repaglinidul (Prandin, **NovoNorm*)***, membru al familiei acidului carbamoilmetil-benzoic, acţionează ca un sulfonilureic (insulino-secretagog) cu acţiune extrem de scurtă. Efectul pancreatic al repaglinidului este foarte asemănător cu cel al sulfonilureicelor. Repaglinidul blochează canalele de potasiu în celulele pancreatice beta-insulare, ceea ce determină un influx de calciu în celulă şi creşterea secreţiei de insulină. Se pare că există 2 canale de potasiu distincte în celulele insulare beta, unul fiind afectat predominant de repaglinid şi celălalt de către sulfonilureice (SUR1/KIR6.2). Canalul de potasiu afectat de repaglinid pare să fie dependent de glucoză, ceea ce poate explica parţial de ce repaglinidul este asociat cu o incidenţă mai scăzută a hipoglicemiilor. [23, 34, 73]

Ceea ce diferenţiază repaglinidul de sulfonilureice este timpul de înjumătăţire extrem de scurt (o oră). Acesta se administrează înainte de masă sau în timpul mesei, în 3-4 prize zilnic şi stimularea pancreasului este limitată doar la o scurtă perioadă după

Scanned with OKEN Scanner

masă. Datorită duratei scurte de acţiune, pacientul nu va avea continuu niveluri mari de insulină şi nici efectele adverse consecutive (hipoglicemie).

Cel mai obişnuit efect advers este hipoglicemia, însă cu o incidenţă mai redusă ca la sulfonilureice. [13] De asemenea, hipoglicemiile nocturne sunt mai rare şi hipoglicemiile la vârstnic (peste 65 ani) nu sunt mai frecvente ca la tineri. [59] Alte efecte adverse ocazionale includ cefalee, simptome de infecţie respiratorie superioară, artralgii, dureri lombare şi toracice, câştigul în greutate şi foarte rar, alergii.

Dezavantajul major al repaglinidului este metabolizarea sa prin citocromul hepatic P450 3A4, deoarece există riscul interacţiunilor potenţiale cu alte medicamente metabolizate pe aceeaşi cale.[2, 53]

Efectul hipoglicemiant al repaglinidei este potenţat prin legare intensă de proteinele plasmatice în cazul asocierii în tratament a următoarelor medicamente: antiinflamatoare nesteroidiene, salicilaţi, sulfonamide, Cloramfenicol, cumarinice, probenecid, IMAO, troglitazonă, beta-blocante.[24]

Hipoglicemia auto-indusă prin ingestie de repaglinid, în scop suicidar, pune probleme de diagnostic etiologic, deoarece teste de identificare pentru repaglinid nu există încă, iar unele explorări, cum ar fi proinsulina crescută sau testul de stimulare prin administare localizată de calciu intra-arterial, pot induce eronat spre un diagnostic de insulinom. Iată de ce raţionamentul clinic în faţa unor date de laborator adesea contradictorii rămâne extrem de important pentru un diagnostic corect şi o rezolvare terapeutică adecvată.[26]

Nateglinidul este un derivat aminoacidic ce acţionează de asemeni pe celula beta-pancreatică. Datorită duratei foarte scurte de acţiune şi faptului că determină secreţia de insulină într-o manieră dependentă de glucoză, pare să ducă la secreţia insulinei în maniera cea mai apropiată de ceea ce se întâmplă la persoanele non-diabetice. [13] El interacţionează cu canalul de potasiu ATP-dependent al receptorului sulfonilureic K(ATP). Potenţa relativă a inhibării canalului K(ATP) este repaglinid > glibenclamid > nateglinid. Kinetica efectului inhibitor asupra K(ATP) arată că debutul inhibării prin nagletinid este comparabil cu glibenclamidul dar mai rapid decât la repaglinid. Timpul de reversibilitate a inhibiţiei canalului de către nateglinid este mai rapid decât la glibenclamid sau repaglinid. [28] Riscul de hipoglicemie este scăzut şi poate determina un bun control glicemic, singur sau în asociere cu metforminul.

IV.4. Hipoglicemia indusă de glitazone sau tiazolidindione (TZD)

Glitazonele sau tiazolidindionele (TZD) reprezintă o nouă clasă de agenţi insulinosensibilizatori care s-a dezvoltat din 1997. Interesant este faptul că efectele TZD periferice/hepatice (75%/25%) sunt complementare celor ale metforminului (25% periferic şi 75% hepatic). Mecanismul de acţiune este stimularea genelor sensibile la insulină şi creşterea transportorilor de glucoză GLUT 1 şi GLUT 4. Ele se unesc cu un receptor nuclear (PPARg - peroxizome proliferator activated receptor g) care reglează transcripţia genică. Receptorul PPARg se găseşte în special în adipocite, dar la niveluri mai scăzute este exprimat şi în alte ţesuturi. Agoniştii acestor receptori promovează diferenţierea adipocitelor şi indirect, pot creşte sensibilitatea la insulină în muşchiul scheletic. Tiazolidindionele reduc glicemia plasmatică pe nemâncate, prin îmbunătăţirea

Scanned with OKEN Scanner

utilizării periferice a glucozei. Nivelurile circulatorii de insulină descresc, indicând reducerea insulinorezistenţei.[23, 53]

Tiazolidindionele sunt activatori receptorilor gamma activatori ai proliferării peroxizomilor (PPAR) şi acţionează la niveluri multiple pentru a scădea nivelul glicemiei prin creşterea sensibilităţii la insulină în muşchi şi ţesutul adipos şi au un efect asupra scăderii producţiei hepatice de glucoză. Tiazolidindionele, reprezentate de **troglitazonă (Rezulin), rosiglitazonă (Avandia)** şi **pioglitazonă (Actos)**, reduc insulinorezistenţa, iar acţiunea lor este dependentă de prezenţa insulinei endo- sau exogene şi de insulinorezistenţă. Au ca efecte adverse în cursul administrării edemele, câştigul în greutate, anemie diluţională şi creşterea enzimelor hepatice (care trebuie monitorizate la fiecare 2 luni pe durata tratamentului).

Troglitazona (Rezulin) a fost primul preparat dintr-o nouă clasă de compuşi, tiazolidindione, aprobate de Food and Drug Administration din S.U.A. în 1997. Substanţa este un agonist pentru factorul nuclear reglator al PPAR-gama, reducând insulino-rezistenţa şi crescând disponibilitatea glucozei (stimulată de insulină), ceea ce îmbunătăţeşte controlul glicemic la pacienţii cu diabet zaharat tip 2. În trialuri clinice, s-a observat creştere reversibilă a aminotransferazelor, uneori atingând valori de peste 8 ori normalul, dar fără a apare insuficienţă hepatică. Însă după aprobarea drogului, au început să fie raportate leziuni hepatice severe, chiar fatale. [35]

Troglitazona este recunoscută acum ca fiind o substanţă cu toxicitate hepatică, prin mecanism idiosincrazic. Debutul afecţiunii hepatice toxice este insidios şi variabil. Formele clinice sunt grave, reprezentate de insuficienţă hepatică fulminantă, complicată frecvent cu hipoglicemie. Acesta este motivul pentru care produsul a fost retras de pe piaţă, cu atât mai mult cu cât au apărut şi s-au introdus în practică, din 1999, doi noi derivaţi (rosiglitazona şi pioglitazona), care nu au acelaşi grad de toxicitate. Până în prezent au fost descrise doar 2 cazuri de toxicitate hepatică la rosiglitazonă.[2, 24, 50, 53]

Tiazolidindionele pot afecta răspunsul hormonilor de contrareglare în cazul hipoglicemiei, prin efectul modulator al insulinei asupra contrareglării. Studii recente sugerează că TZD pot influenţa etapele-cheie ale detectării glucozei şi secreţiei hormonilor de contrareglare. TZD pot induce o amplificare a răspunsului contrareglator la hipoglicemie, caracterizată de modificarea pragului glicemic de răspuns şi creşterea secreţiei de glucagon şi epinefrină, cu activarea consecutivă a producerii de glucoză, la subiecţii non-diabetici.[19]

Utilizarea TZD în asociere cu INS sau alţi agenţi orali hipoglicemianţi creşte riscul de apariţie al hipoglicemiei la doze terapeutice, de aceea trebuie avut în vedere scăderea dozelor.[24]

IV.5. Hipoglicemia indusă de inhibitorii glucozidazei intestinale

Acarboza (Glucobay, Precose), face parte din clasa inhibitorilor de alfa-glucozidază şi acţionează în intestin prin întârzierea absorbţiei carbohidraţilor, alungind timpul în care carbohidraţii absorbiţi sunt transformaţi în glucoză, facilitând astfel un control mai bun al glicemiei. Acest preparat influenţează în principal nivelul glicemiei postprandiale. De asemenea, scade nivelul hemoglobinei glicozilate. Dozele terapeutice maxime sunt de 100 mg de trei ori pe zi, la mesele principale.

Scanned with OKEN Scanner

Hipoglicemia, dacă apare, trebuie tratată cu glucoză. Alte efecte întâlnite atât în cursul tratamentului (pot diminua după o perioadă), cât şi în cazul intoxicaţiei, sunt cele gastrointestinale: dureri (21%), diaree (33%), meteorism abdominal (77%). Alt efect în caz de intoxicaţie sau supradozaj este creşterea enzimelor hepatice.

Combinaţia cu biguanidele (metformin) accentuează efectele gastrointestinale. Combinaţia cu insulina sau sulfonilureicele poate accentua hipoglicemia şi creşte potenţialul hipoglicemiant al acestor droguri.

Acest medicament trebuie evitat la persoane cu funcţie renală limitată (creatinină > 2mg/dl), la persoane cu colopatii, la femei care alăptează, copii. Combinaţia cu cărbunele sau enzimele digestive îi scade efectul.[23, 76]

IV.6. Hipoglicemiile insulinice.

Hipoglicemia rămâne o complicaţie severă a tratamentului cu insulină. Insulina poate fi utilizată terapeutic sau în scop de investigaţie în următoarele situaţii:

- tratament substitutiv în diabetul zaharat, având ca obiective majore promovarea şi menţinerea stării de bine clinic şi psihosocial a pacienţilor, evitarea complicaţiilor acute (hipoglicemii, hiperglicemii simptomatice, cetoacidoză) şi cronice (micro- şi macrovasculare), precum şi dezvoltarea normală a copiilor;[24]
- tratamentul unor sindroame hipoanabolice însoţite de inapetenţă sau ca tratament roborant în unele astenii fizice survenite la vârstnici;
- tratamentul unor afecţiuni psihice majore, la care inducerea unei come hipoglicemice a avut rezultate în trecut;
- studierea răspunsului secretor gastric sau starea funcţională a sistemului hipotalamo-hipofizar ca urmare a stresului reprezentat de hipoglicemia insulinică.[45]

Preparatele insulinice folosite în practică sunt foarte numeroase. Insulinele convenţionale sunt folosite fără purificare cromatografică, motiv pentru care conţin impurităţi de natură proteică (proinsulină, glucagon, somatostatin, polipeptid pancreatic etc.). Insulinele monocomponent sunt obţinute prin purificare cromatografică şi recristalizare şi conţin exclusiv insuline. Aceste insuline sunt extrase din pancreasul de porc sau bovine.

Insulinele monocomponent umane definesc insulinele care au structura aminoacidică prezentă în insulina produsă de celulele β–pancreatice ale omului. Ele sunt obţinute prin inginerie genetică sau enzimatică din insulinele de porc (care diferă de insulina umană printr-un singur aminoacid). Ingineria genetică a permis producerea moleculei de insulină umană de către E. Coli, la care s-a intervenit prin recombinare DNA (Goedel, 1979). Utilizarea insulinelor umane poate induce hipoglicemii profunde fără o reacţie de alertă din partea pacientului.

Analogii de insulină umană obţinuţi prin inginerie genetică pot avea acţiune rapidă (insulina lispro şi aspart, create prin modificarea secvenţei de aminoacizi a lanţului B a insulinei, prin inversarea prolinei cu lizina la poziţia 28 şi 29, respectiv substituirea prolinei cu acid aspartic la poziţia 28) sau acţiune lentă (insulina glargine şi *detemir,* create prin substituirea şi adăugarea de aminoacizi la moleculă, respectiv adăugarea unui lanţ de acizi graşi, care-i creşte legarea de albumină).[12]

Scanned with OKEN Scanner

Tabel IV.8. Principalele clase de antidiabetice orale şi riscul de hipoglicemie

Clasa	Produsul	Riscul de hipoglicemie
Sulfamide hipoglicemiante	***Tolbutamid***	Maxim la pacienţi vârstnici şi cu afectare hepatică, deoarece metabolizarea lui are loc în ficat.
	Clorpropamid (Diabenase, Diabetoral)	Clorpropamidul cauzează cea mai prelungită hipoglicemie între toate drogurile sulfonilureice. Are o acţiune β–citotropică, hiperinsulinemia fiind constant prezentă în aceste cazuri. Hipoglicemia indusă de Clorpropamid a fost descrisă şi în caz de aport normal de hidrocarbonate, funcţie renală normală şi la doze terapeutice.
	Glibenclamid (Maninil)	Risc crescut pentru hipoglicemie datorită marii sale acţiuni hipoglicemiante. Hipoglicemiile induse de glibenclamid apar la vârstnici, durează de obicei 2-3 zile, rar săptămâni.
	Glimiperid (Amaryl)	Hipoglicemiant oral de a doua generaţie, produce în intoxicaţia acută o hipoglicemie prelungită, cu mari oscilaţii ale nivelului glicemic, ceea ce necesită administrarea unor doze mari de glucoză.
	Gliclazid (Diaprel)	Hipoglicemiant oral de a doua generaţie, poate induce hipoglicemie şi prin acţiune hepatotoxică.
Biguanide	***Fenformin*** (retras)	Hipoglicemie cu totul excepţională, numai în situaţia ingerării unor doze foarte mari, în urma unor tentative de suicid (de exemplu 1500 mg Fenformin, doza terapeutică fiind de 100-150 mg).
	Buformin (Silubin retard)	Hipoglicemie severă şi acidoză lactică la un pacient nediabetic care a ingerat în scop autolitic Buformin 3400 mg, în condiţiile în care doza maximă terapeutică este 400 mg.
	Metformin (Siofor, Meguan)	Este infrecvent asociat cu hipoglicemie la doze terapeutice.
Meglitinide	***Repaglinid*** (Prandin, NovoNorm)	Hipoglicemia are o incidenţă mai redusă ca la sulfonilureice. De asemenea, hipoglicemiile nocturne sunt mai rare şi hipoglicemiile la vârstnic (peste 65 ani) nu sunt mai frecvente ca la tineri.
	Nateglinid	Potenţa relativă a inhibării canalului K(ATP) al receptorului sulfonilureic este repaglinid > glibenclamid > nateglinid şi timpul de reversibilitate a inhibiţiei canalului de către nateglinid este mai rapid decât la glibenclamid sau repaglinid, deci riscul de hipoglicemie este mai redus.
Tiazolidindione (TZD)	***Rosiglitazonă*** (Avandia)	TZD pot induce o amplificare a răspunsului contrareglator la hipoglicemie, caracterizată de modificarea pragului glicemic de răspuns şi creşterea secreţiei de glucagon şi epinefrină, cu activarea consecutivă a producerii de glucoză, la subiecţii non-diabetici. Risc mic de hipoglicemie.
	Pioglitazonă (Actos)	
	Troglitazonă (retras)	Are toxicitate hepatică, prin mecanism idiosincrazic. Formele clinice grave, reprezentate de insuficienţă hepatică fulminantă sunt complicate frecvent cu hipoglicemie.

Scanned with OKEN Scanner

IV.6.1. Frecvenţa hipoglicemiilor insulinice.

În practică, frecvenţa hipoglicemiilor insulinice este mare deoarece aproximativ un sfert din bolnavii diabetici sunt insulinotrataţi, iar hipoglicemia este cea mai frecventă complicaţie a insulinoterapiei. Frecvenţa reală a hipoglicemiilor insulinice este greu de apreciat deoarece:

- studiile epidemiologice prospective privind prevalenţa şi incidenţa hipoglicemiilor sunt rare;
- criteriile de apreciere şi încadrare a unei hipoglicemii sunt variabile (folosind criteriul clinic, mulţi pacienţi pot fi omişi din statistică, deoarece la vechii diabetici, până la 1/3 din episoadele hipoglicemice pot fi subclinice);
- diagnosticul clinic al unei hipoglicemii poate fi înşelător (semnele clinice pot lipsi la pacienţi hipoglicemici sau dimpotrivă, semne clinice sugestive de hipoglicemie pot apare la pacienţi cu glicemie normală sau crescută).[45]

Se pare mai puţin de o treime din episoadele hipoglicemice la diabeticii insulinodependenţi sunt simptomatice. [70] Definirea unei hipoglicemii insulinice ar trebui făcută pe criterii clinice şi biochimice.

Majoritatea autorilor sunt de părere că până la un sfert din diabeticii insulinodependenţi prezintă anual cel puţin o hipoglicemie severă. Cifrele se referă la hipoglicemiile severe (come hipoglicemice), care necesită tratament parenteral şi spitalizare şi nu include hipoglicemiile de la domiciliu rezolvate de pacient sau de anturaj şi nici pe cele biochimice, rămase asimptomatice şi autocorectate. Hipoglicemiile sunt mai frecvente la bărbaţi şi la o vechime a diabetului mai mare.[45] Femeile nu au o prevalenţă crescută a hipoglicemiilor în ciuda răspunsurilor contrareglatoare reduse.[14]

Hipoglicemiile pot surveni uneori la debutul terapiei insulinice, când pot exista erori de tehnică a administrării insulinei.[45]

Pragurile glicemice pentru hipoglicemie sunt dinamice şi fluctuează constant, prin urmare hormonii de contrareglare sunt eliberaţi la praguri glicemice diferite. La pacienţii cu hipoglicemie recurentă, nivelul glicemic care determină simptome se modifică progresiv spre concentraţii din ce în ce mai scăzute ale glucozei plasmatice, după episoade hipoglicemice recente. Aceasta conduce la sindromul de „ignorare a hipoglicemiei" (hypoglycemia unawareness), descris de autorii anglo-saxoni, ceea ce înseamnă că pacientul îşi pierde simptomele de alarmă care apar odată cu dezvoltarea unei hipoglicemii. Aceşti bolnavi pot avea glicemii anormal de scăzute, fără semne clinice de "alarmă" a acestui fenomen. Aproximativ 25% din pacienţii trataţi cu preparate insulinice au această problemă. Incidenţa creşte când vechimea diabetului este de 25-30 ani. Acest sindrom apare şi în timpul hipoglicemiilor nocturne. Pacienţii care pierd simptomele de alarmă ale unei hipoglicemii au risc să dezvolte o formă clinică severă de hipoglicemie. Riscul apariţiei hipoglicemiilor severe este dat de:

- episoadele preexistente de hipoglicemie severă;
- peptid C negativ;
- nivel scăzut de educaţie al pacienţilor diabetici privind boala;
- sindromul de ignorare a hipoglicemiei.[4]

Un studiu clinic retrospectiv personal asupra hipoglicemiei în intoxicaţii acute exogene efectuat pe o perioadă de 10 ani şi un număr de 15497 pacienţi cu intoxicaţii

Scanned with OKEN Scanner

acute exogene a evidenţiat că 28 pacienţi au prezentat hipoglicemii de cauză insulinică. Hipoglicemiile insulinice accidentale au fost înregistrate la persoane diabetice, în majoritatea cazurilor fiind hipoglicemii prin supradozaj accidental al dozei terapeutice, abateri de la regimul igieno-dietetic sau consum de alcool, ce a precipitat apariţia hipoglicemiei, pacienţii negând suicidul (17 pacienţi). Celelalte 11 cazuri au fost reprezentate de intoxicaţii voluntare cu preparate de insulină la pacienţi non-diabetici. Repartiţia pe sexe a acestor hipoglicemii insulinice la lotul studiat a arătat o uşoară preponderenţă a sexului masculin (15 cazuri), faţă de sexul feminin (13 cazuri). Ca şi forme clinice, s-au înregistrat 9 cazuri de comă hipoglicemică, celelalte fiind forme clinice medii sau uşoare de hipoglicemie. Toate cazurile au evoluat favorabil sub tratament.[37]

IV.6.2. Caracteristicile preparatelor insulinice.

Insulina este cel mai puternic agent hipoglicemiant. Viteza ei de acţiune depinde de numeroşi factori între care tipul de insulină folosit şi calea de administrare (tabel IV.9). Calea cu acţiunea cea mai rapidă este cea i.v. (maximum de efect 1-$1_{1/2}$ ore), urmată de calea i.m.(maximum de acţiune la 2-3 ore) şi s.c.(maximum de acţiune la 4-5 ore). Efectul hipoglicemiant al insulinei administrate depinde de timpul de înjumătăţire, dar nu este identic cu acesta.

Tabel IV.9. Proprietăţile preparatelor insulinice.[4, 21, 24, 53]

Tipul de Insulină	Aspectul	Acţiune (ore)		
		Debut	Vârf	Durată
Cu acţiune rapidă (analogi)				
• Lispro;	Clar;	< 0,15	0,5-1,5	3-4
• Aspart;	Clar;	0,2	1	2
Cu acţiune scurtă				
• ordinară (cristalină);	Clar;	0,3-0,7	2-4	5-8
• semilentă;	Tulbure;	0,5-1	2-8	12-16
Cu acţiune intermediară				
• NPH (izophan);	Tulbure;	1-2	6-12	18-24
• Lentă;	Tulbure;	1-2	6-12	18-24
Cu acţiune lentă				
• ultralentă;	Tulbure;	4-6	16-18	20-36
• glargine.	-	2	-	24
Insuline bifazice				
• amestecuri 20/80, 30/70, 40/60 şi 50/50 de insulină cu acţiune scurtă şi NPH	Clar	0,5-1	2-3/6-10	10-16
• amestecuri 25/75 de analogi cu acţiune rapidă şi NPH modificat	Clar	< 0,25	0,5-1,5/6-10	10-16

Timpul de înjumătăţire al insulinei cristaline administrate i.v. este de 5-8 minute, la subiecţii normali şi la cei cu diabet necomplicat şi ceva mai mare la diabeticii care dezvoltă anticorpi anti-insulină.[21] Epuizarea efectului hipoglicemiant s-ar presupune a

Scanned with OKEN Scanner

avea loc la 30 minute. În practică, se constată că efectul hipoglicemiant maxim se înregistrează la 1-$1_{1/2}$ ore.[45]

Insulina glargine este o insulină umană biosintetică cu acţiune lungă. Ea precipită în mediul neutru din ţesutul celular subcutant şi este absorbită gradat în circulaţia sanguină. Adaosurile scăzute de zinc din formulă îi prelungesc şi mai mult absorbţia. Studiile au demostrat că debutul acţiunii sale este mai tardiv, durata de acţiune mai lungă şi profilul timp-acţiune mai satisfăcător decât al insulinei NPH, atât la diabetici, cât şi la voluntari sănătoşi. Este bine tolerată şi are avantajul de a avea o incidenţă scăzută a hipoglicemiilor nocturne, comparativ cu insulina NPH.[20]

IV.6.3. Rapel fiziopatologic

La pacienţii aflaţi sub tratament insulinic, în puţine cazuri hipoglicemia este indusă de excesul absolut de insulină, în restul cazurilor hipoglicemia este consecinţa excesului relativ de insulină.

IV.6.3.1. Cauzele hipoglicemiilor insulinice.

Hipoglicemiile prin exces absolut de insulină apar la un pacient în cazul depăşirii dozei, care se poate produce accidental sau voluntar. Hipoglicemiile prin exces relativ de insulină se produc atunci când doza obişnuită de insulină se dovedeşte excesivă, situaţie întâlnită în diverse circumstanţe fiziologice sau patologice (tabel IV.10).

Pacienţii diabetici cu o vechime a bolii mai mică de 2 ani au în general o apărare intactă împotriva hipoglicemiilor, cu un răspuns normal al glucagonului (principalul hormon ce protejează împotriva hipoglicemiei) şi a epinefrinei.

Majoritatea pacienţilor diabetici insulinodependenţi cu o vechime a bolii mai mare de 5 ani prezintă un deficit al răspunsului secretor al glucagonului în timpul hipoglicemiei. Aceşti pacienţi devin dependenţi de epinefrină pentru a promova recuperarea din hipoglicemie. Oricum, după 5-10 ani de diabet zaharat insulinodependent, contrareglarea glicemiei devine improprie când secreţia de epinefrină devine de asemeni deficientă (incidenţa acestui fenomen este în unele studii de 40%). În plus, neuropatia diabetică autoimună sau utilizarea unui beta-blocant neselectiv creşte riscul acestor pacienţi de a dezvolta reacţii hipoglicemice severe şi prelungite.[70]

IV.6.3.2. Farmacocinetica şi farmacodinamica insulinelor

Farmacocinetica insulinelor evaluează absorbţia acestora de la locul de administrare şi dinamica concentraţiei lor plasmatice.

Factorii care determină rata absorbţiei insulinei după administrare subcutană includ sediul injecţiei, tipul insulinei, fluxul sanguin subcutanat, activitatea musculară regională la sediul injecţiei, volumul şi concentraţia insulinei injectate şi adâncimea injecţiei (insulina va avea un debut mai rapid al acţiunii, dacă este administrată intramuscular, faţă de administrarea subcutană).

Când insulina este injectată subcutan, poate exista o fază iniţială de întârziere a absorbţiei, urmată de o fază lent progresivă de creştere a absorbţiei. Faza iniţială de întârziere poate dispare dacă se injectează o concentraţie sau un volum redus de insulină.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel IV.10. Cauzele hipoglicemiei insulinice (adaptat după [44, 45, 47, 55, 60, 61, 78])

Cauza	Circumstanţe de producere
1. Exces absolut de insulină	- repetarea unei injecţii insulinice la un copil diabetic de către un membru al familiei, necunoscând că doza a fost deja administrată de alt membru al familiei; - repetarea dozei de insulină de către un vârstnic care a uitat că şi-a făcut deja injecţia, fenomen înregistrat ca urmare a afectării memoriei recente; administrarea de către un pacient a dozelor prea mari datorită tulburărilor vizuale (frecvente la vârstnici sau la cei cu cataractă diabetică); - utilizarea unei insuline cu concentraţie mai mare decât insulina obişnuită; folosirea fără o avizare prealabilă a unei seringi de 2 ml, în loc de cea uzuală de 1 ml; - injectarea de către personalul medical a unei doze de insulină la un pacient aflat în comă hipoglicemică, confundată cu o comă hiperglicemică; - folosirea unor preparate insulinice cu un grad mare de puritate, care sunt active la doze mai mici decât insulinele convenţionale; - recomandarea de către medic a unor doze mai mari de insulină vizând un control metabolic mai bun; - administrarea de către persoane nediabetice a insulinei procurată de la rude cu diabet insulinodependent în scop suicidar.
2. Exces relativ de insulină	- neasigurarea aportului glucidic recomandat (tabel IV.11) la orele prevăzute corespunzător cu activitatea insulinică maximă; - efectuarea unui efort fizic crescut, asociat sau nu cu scăderea aportului glucidic (hipoglicemii de efort); - scăderea necesarului insulinic în circumstanţe fiziologice (de exemplu în timpul ciclului menstrual); - consumul de alcool; - folosirea unor medicamente care potenţează acţiunea hipoglicemiantă (propranolol; fenfluramin; guanetidina; octreotidul; pentamidina; sulfinpirazolul; oxitetraciclină şi alte tetracicline; acid etilen-diaminotetraacetic; mangan; calciu, carbonat de litiu; clorochin, clofibrat; IEC; IMAO; mebendazol; sulfonamide; fenilbutazonă); - folosirea unor medicamente care scad necesarul de insulină la pacienţii cu diabet tip 2 insulino-necesitant (ex. hidroxicloroquinul folosit pentru tratamentul poliartritei asociate); - hipotiroidismul primar, fiind necesare doze mai scăzute de insulină pentru controlul diabetului; - alte cauze: remisia tranzitorie a diabetului, instalarea insuficienţei renale cronice (creşte timpul de înjumătăţire al insulinei şi neoglucogeneza devine deficitară), prezenţa anticorpilor anti-insulină, dezvoltarea unei hiperplazii β-celulare sau a unui insulinom la un diabetic.

Tabel IV.11. Cauzele scăderii aportului de glucide. [45]

• întârzierea sau omiterea accidentală a unei mese;
• oprirea alimentării în vederea unei intervenţii chirurgicale;
• mese sărace în glucide sau glucide cu absorbţie întârziată;
• intoleranţă digestivă (vărsături);
• gastropareza diabetică (absorbţie întârziată);
• neuropatie intestinală (diaree, cu pierderi crescute);
• blocarea terapeutică a absorbţiei intestinale a glucozei (tratament cu acarboză);

Scanned with OKEN Scanner

Absobţia insulinei injectate subcutan este mai rapidă din peretele abdominal, urmat de braţ, fese şi coapse. Sediul abdominal al injectării este de preferat dimineaţa, deoarece insulina se absoarbe cu 20-30% mai rapid de aici decât din braţ.

Creşterea fluxului sanguin subcutan (indusă de masaj, băi fierbinţi şi exerciţiu fizic) creşte rata absorbţiei insulinei. În poziţie ridicată, fluxul sanguin subcutan este diminuat considerabil în picioare şi mai puţin în peretele abdominal.

Un volum sau o concentraţie modificate ale insulinei injectate afectează rata absorbţiei şi durata acţiunii. Când insulina ordinară este amestecată cu insulină lentă sau ultralentă, o parte din insulina ordinară se modifică, cauzând o pierdere parţială a componentei cu acţiune rapidă.

La un procent mic de pacienţi, s-a observat degradarea subcutană a insulinei, fapt ce a necesitat injectarea unor doze mai mari de insulină pentru un control metabolic adecvat.[21]

Farmacodinamica urmăreşte efectele metabolice ale insulinei, în special pe cele asupra glicemiei (tabel IV.12).

Tabel IV.12. Acţiunile hipoglicemice ale insulinei.[21]

FICAT	MUŞCHI	ŢESUT ADIPOS
Inhibă producţia hepatică de glucoză (descreşte gluconeogeneza şi glicogenoliza);	Stimulează fixarea glucozei;	Stimulează fixarea glucozei (la un nivel mai redus decât în muşchi);
Stimulează fixarea hepatică a glucozei.	Inhibă fluxul precursorilor gluconeogenetici spre ficat (alanină, lactat şi piruvat).	Inhibă fluxul precursorului gluconeogenetic spre ficat (glicerol) şi reduce substratul energetic pentru gluconeogeneza hepatică (acizi graşi neesterificaţi).

Este clar în prezent că o acţiune majoră a insulinei este reglarea transcripţiei unor gene specifice. Primul exemplu a acestei acţiuni a fost identificarea inhibării transcripţiei fosfoenolpiruvat carboxikinazei de către insulină. Acest fenomen explică cum inhibă insulina gluconeogeneza şi poate explica de ce ficatul produce în exces glucoză în faza de insulinorezistenţă caracteristică diabetului insulino-independent.

Insulina îşi iniţiază acţiunea prin legarea de un receptor la suprafaţa celulei. Asemenea receptori sunt prezenţi virtual în toate celulele mamiferelor, nu numai în ţesuturile-ţintă clasice pentru acţiunea insulinei (ficat, muşchi şi ţesut adipos), dar şi în celulele sanguine circulante, celulele cerebrale şi gonadale. Numărul receptorilor variază de la câţiva, la 40 pe celulă în cazul eritrocitelor şi până la 300.000 pe celulă în cazul adipocitelor şi hepatocitelor.[21]

Structura chimică a receptorului insulinic constă în 4 subunităţi legate prin punţi disulfidice, de care se ataşează lanţuri oligozaharidice conţinând acid sialic.[58] După legarea insulinei, receptorii agregă şi sunt rapid internalizaţi. După internalizare, receptorul poate fi degradat sau reciclat înapoi pe suprafaţa celulei.[21]

Scanned with OKEN Scanner

IV.6.3.3. Hipoglicemia insulinică şi beta-blocantele.

Agenţii blocanţi ai receptorilor β-adrenergici constituie o clasă de substanţe larg utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale şi a sindroamelor coronariene, frecvent întâlnite în diabetul zaharat. Utilizarea lor poate ridica probleme specifice la diabeticii trataţi cu insulină, datorită efectelor pe care ele le pot avea asupra metabolismului glucidic şi asupra simptomelor adrenergice apărute în cursul hipoglicemiei.

Problemele ridicate de asocierea beta-blocantelor neselective la tratamentul insulinic sunt sistematizate în tabelul IV.13.

Tabel IV.13. Efectul beta-blocantelor neselective asupra hipoglicemiilor insulinice (după [45])

Efect	Consecinţele
Asupra semnelor asociate hipoglicemiei	• Presiunea arterială diastolică creşte (efect α–vasoconstrictor evidenţiat prin blocarea receptorilor β_2–vasodilatatori). • Apare o bradicardie datorată stimulării baroreflexe. • Paloare marcată (vasoconstricţie cutanată). • Scade în mod semnificativ senzaţia subiectivă de palpitaţie indusă în mod obişnuit de hipoglicemie. • Cresc transpiraţiile, ca urmare a punerii în evidenţă a tonusului α–adrenergic. • Creşterea transpiraţiei la nivelul palmelor poate fi un indicator valoros al unei hipoglicemii survenite la diabeticii insulinodependenţi trataţi cu beta-blocante
Asupra contrareglării hormonale.	• Frânarea insulinosecreţiei endogene • Scăderea ripostei glucagonice. • Gluconeogeneza hepatică este diminuată. • Creşte utilizarea periferică a glucozei
Asupra recuperării hipoglicemiei.	• Întârzierea revenirii din hipoglicemia insulinică

Hipoglicemia insulinică induce în mod normal o stimulare simpatică manifestată la nivelul aparatului cardio-vascular prin tahicardie (efect β_1–cronotrop), creşterea presiunii arteriale sistolice (efect β_1–cronotrop şi inotrop) şi o scădere a presiunii arteriale diastolice (efect β_2–vasodilatator).

Agenţii beta-blocanţi selectivi modifică numai puţin răspunsul fiziologic la hipoglicemie. Utilizarea beta-blocantelor selective afectează numai puţin răspunsul clinic adrenergic, care este evidenţiat în aproximativ 50% din cazuri.

La persoanele normale, secreţia pancreatică de insulină este stimulată de receptorii β_2 şi blocată de receptorii α, în timp ce secreţia de glucagon este stimulată prin receptorii β şi în special de receptorii β_2.

Stimularea adrenergică indusă de hipoglicemie exercită o serie de efecte metabolice la nivelul ficatului, muşchilor şi ţesutului adipos. Glicogenoliza hepatică este stimulată de receptorii β_2 (la om şi de receptorii α). Utilizarea periferică a glucozei de către muşchi este inhibată de stimularea receptorilor β–adrenergici, în timp ce

Scanned with OKEN Scanner

glicogenoliza musculară este activată de receptorii β_2, ducând la formarea de lactat. În fine, la nivelul ţesutului adipos, lipoliza este stimulată de activarea receptorilor adrenergici, atât β_1 cât şi α_2, ducând la eliberarea de AGL şi glicerol. Lactatul şi glicerolul constituie două surse importante de substrat pentru gluconeogeneza hepatică. La diabeticul insulino-dependent, inhibarea secreţiei endogene de insulină prin β–blocante devine inoperantă, întrucât rezerva funcţională pancreatică este scăzută. În schimb, riposta glucagonică la hipoglicemie este scăzută. Dacă la ea se adaugă o scădere şi a reacţiei adrenergice (datorită neuropatiei vegetative asociate), pericolul hipoglicemiei creşte şi mai mult.[45]

Studiile efectuate prin blocarea cu Propranolol a receptorilor β–adrenergici subliniază întârzierea revenirii din hipoglicemia insulinică. Efectul acesta nu se înregistrează prin utilizarea β–blocantelor selective.

Wright şi Penny, studiind un lot de diabetici insulino-dependenţi, au făcut o comparaţie a frecvenţei şi manifestărilor hipoglicemiei înainte şi în cursul tratamentului cu β–blocante. Din acest studiu şi din altele de aceeaşi factură se desprind următoarele concluzii practice:

- β-blocantele selective nu sunt contraindicate la pacienţii diabetici;
- tratamentul cu β–blocante nu se va asocia bolnavilor cu regimuri intensive de tratament insulinic întrucât pericolul unei hipoglicemii rămâne mare la diabeticii insulino-dependenţi;
- la diabeticii prezentând deja semne clinice şi paraclinice de neuropatie vegetativă, pericolul survenirii unor hipoglicemii asimptomatice pare să nu crească mult prin folosirea β-blocantelor, activitatea vegetativă fiind deja redusă de alterările nervoase de tip neuropat.[45]

IV.6.4. Manifestările clinice ale hipoglicemiilor insulinice.

Modul de manifestare a hipoglicemiilor este variabil şi depinde de profunzimea lor în mare măsură. Dacă se ia în considerare apariţia semnelor de neuroglicopenie, intensitatea lor depinde de factorii înscrişi în tabelul IV.14.

Formal, manifestările clinice ale hipoglicemiilor pot fi împărţite în 2 mari subgrupe (vezi şi tabelul III.2): semne de reacţie simpato-adrenergică şi semne de neuroglicopenie.

Tabel IV.14. Factorii ce influenţează semnelor clinice de hipoglicemie.(după[45])

1. Valoarea glicemiei;
2. Viteza de scădere a glicemiei;
3. Durata hipoglicemiei;
4. Vechimea diabetului;
5. Dependenţa metabolismului cerebral de glucoză;
6. Starea funcţională a sistemului compensator hiperglicemiant: • endocrin (catecolamine, glucagon, cortizol, STH); • hepatic.

Scanned with OKEN Scanner

La diabetici, manifestările clinice ale hipoglicemiei pot cuprinde un număr mai mare sau mai mic din simptomele menţionate, într-o asociere variabilă.[18, 45] Pacienţii care necesită spitalizare pentru hipoglicemie au o incidenţă crescută a manifestărilor neurologice, o rată ridicată a bolilor psihice sau a altor afecţiuni medicale şi au un prognostic rezervat pe termen lung.[25]

Aproximativ un sfert din diabeticii cu valori glicemice sub 50 mg/dl, pot rămâne asimptomatici, fapt atribuit neuropatiei vegetative concomitente, care interferă cu răspunsul alertator simpatoadrenergic.[45, 51] Absenţa semnelor de neuroglicopenie se poate explica printr-un mecanism de adaptare a metabolismului energetic cerebral la concentraţia mică de glucoză, prin folosirea altor substraturi energetice decât glucoza.[45]

Studiile efectuate pentru a determina utilizarea cerebrală a glucozei sau a substraturilor alternative, în particular aminoacizi, în timpul hipoglicemiei indusă de hiperinsulinemie, au dus la următoarele concluzii:

- extracţia cerebrală fracţionată a glucozei creşte în timpul hipoglicemiei;
- hiperinsulinemia nu modifică extracţia fracţionată a glucozei de către creier;
- disponibilitatea aminoacizilor nu are ca rezultat o extracţie mărită a acestora în timpul hipoglicemiei;
- glucoza rămâne substratul major al metabolismului cerebral în timpul hipoglicemiei;
- absorbţia lactatului sau piruvatului de către creier, ca substraturi alternative, nu poate fi detectată.[72]

În raport cu intensitatea manifestărilor clinice de hipoglicemie, se obişnuieşte ca aceasta să fie clasificată în:

1) ***hipoglicemie uşoară***: simptome clinice caracteristice (vegetative), de intensitate mică, autocorectate fără aport glucidic sau printr-un aport glucidic obişnuit, care dispar în 10-15 minute;

2) ***hipoglicemie moderată***: simptome clinice de intensitate mai mare (vegetative şi neuroglicopenice), dar posibil a fi corect interpretate şi corectate de pacient, printr-un aport corespunzător de glucide sau administrare de glucagon;

3) ***hipoglicemie severă***: pacientul prezintă pierderea parţială sau totală a stării de conştienţă, iar intervenţia terapeutică trebuie făcută de anturaj, majoritatea acestor pacienţi necesitând spitalizare şi administrarea perfuziilor de glucoză.[24, 45]

Formele clinice atipice de hipoglicemie sunt reprezentate de:

⇒ **forma pseudoepileptică** (convulsii generalizate de tip grand mal sau localizate la o grupă de muşchi, de tip Bravais-Jackson), manifestată prin convulsii tonico-clonice sau contracturi musculare, care pot duce la fracturi osoase la vârstnici cu osteoporoză;

⇒ **forma psihotică sau delirantă** (agitaţie psihomotorie, halucinaţii, comporatment bizar, dezorientare temporo-spaţială), raportată de serviciile de psihiatrie unde ajung mai frecvent aceşti bolnavi;

Scanned with OKEN Scanner

⇒ **forma agresivă**, manifestată prin refuzul îngrijirii medicale, mergând până la comportament agresiv faţă de personalul medical, mai frecventă în cazul hipoglicemiilor asociate consumului de alcool;

⇒ **forma hemiplegică sau hemiparetică tranzitorie**, secundară hipoxiei cerebrale, induse de un spasm vascular cerebral apărut pe fondul unor tulburări metabolice cerebrale difuze şi care cedează la intervenţia terapeutică rapidă (spre deosebire de hemiplegia secundară unei hemoragii cerebrale care persistă şi după corectarea hipoglicemiei).[3, 29]

La pacienţii cu hipoglicemie insulinică prin administrarea unor doze mari în scop suicidar se descriu frecvent şi tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemia, hipofosfatemia şi hipomagneziemia, care se întâlnesc şi la 24 ore de la administrarea insulinei, precum şi modificări electrocardiografice ca expresia a infarcutlui acut miocardic, la pacienţi tineri, fără factori de risc cardiovascular şi fără modificări coronarografice. Această complicaţie a hipoglicemiei induse de hiperinsulinemie este datorată apariţiei, cel mai probabil, a unui spasm coronarian prelungit indus fie de hipoglicemie, fie de hiperinsulinemie. [39, 43]

Hipoglicemia nocturnă este adeseori dificil de recunoscut clinic. (tabel IV.15)

Tabel IV.15. Aspecte clinice sugestive pentru hipoglicemie nocturnă.[70]

• Astenie, depresie, dificultate la trezire dimineaţa;
• Cefalee matinală sau iritabilitate;
• Transpiraţii nocturne, coşmaruri;
• Poliurie, nicturie, enurezis la copii;
• Convulsii;
• Apetit crescut şi câştig în greutate;
• Hepatomegalie;
• Cetonurie matinală fără glicozurie sau disproporţionată faţă de glicozurie;
• Înrăutăţirea simptomelor odată cu mărirea dozelor de insulină;
• Doză de insulină > 1 U/kgc/zi;

Este asociată cu folosirea preparatelor insulinice cu acţiune lungă o dată pe zi. Semnele clinice sugestive include letargie, depresie, transpiraţii nocturne, coşmaruri, cefalee matinală, convulsii, hepatomegalie secundară acumulării de glicogen şi toleranţă la doze mari de insulină. Poliuria, nicturia sau enurezisul, în ciuda creşterii dozelor de insulină, schimbările bruşte ale dispoziţiei şi accese frecvente de cetoacidoză instalate rapid sunt indicii în plus pentru recunoaşterea unui supradozaj insulinic.

Valorile glicemiei à jeun matinale pot fi normale, în ciuda hipoglicemiei nocturne, sau pot fi crescute (efect Somogyi) şi să conducă la o mărire a dozelor de insulină, ceea ce duce la o agravare a fenomenelor.[70]

Tratamentul insulinic intensificat (pompă cu insulină, injecţii multiple cu insulină), urmărind echilibrarea mai bună a diabetului implică un risc suplimentar pentru apariţia hipoglicemiei.

Predicţia unei hipoglicemii nocturne poate fi făcută, după Schiffrin şi Suissa, pe baza glicemiei de la ora 22^{30}. O valoare glicemică scăzută în acest moment poate fi rapid

Scanned with OKEN Scanner

corectată printr-un aport glucidic suplimentar, evitând evoluţia către o scădere mai accentuată a glicemiei în orele din cursul nopţii.

Unul din martorii hipoglicemiei nocturne, neidentificate clinic, poate fi cortizolul crescut în urina de dimineaţă. Moore şi colaboratorii demonstrează că o valoare mai mare de 55 x 10^{-6} a raportului dintre cortizolul urinar (nMol/l) şi creatinina urinară (mMol/l) în urina de dimineaţă, indică prezenţa unei hipoglicemii asimptomatice în cursul nopţii. La persoanele sănătoase sau la pacienţii nediabetici, raportul respectiv variază între 6-42x 10^{-6}.

La subgrupa de pacienţi cu risc de dezvoltare a hipoglicemiei în cazul tratamentului intensificat, care urmăreşte un control metabolic "strâns", regimul insulinic va trebui individualizat şi astfel conceput încât să evite în condiţiile vieţii obişnuite apariţia hipoglicemiilor severe.[45] La aceşti pacienţi, dacă vechimea bolii este mare, indicele de masă corporală este scăzut, semnele de alarmă asupra unei hipoglicemii sunt improprii şi participarea la activităţi fizice este viguroasă, vor fi necesare intervenţii în scopul prevenirii hipoglicemiei.[30]

IV.6.5. Evaluarea diagnostică a hipoglicemiilor insulinice

În urgenţă, posibilităţile de evaluare a hipoglicemiilor se limitează, alături de datele anamnestice şi examenul fizic, la unele investigaţii biologice şi imagistice generale, precum determinarea glicemiei şi examene radiologice standard (tabel IV.16).

Tabel IV.16. Explorări necesare pentru evaluarea hipoglicemei insulinice

	Biochimice	Imagistice
Utile în urgenţă	• glicemie • glicorahie • lactat, • pH • corpi cetonici • examen de urină • probe hepatice • creatinină • electroliţi (K^+, Mg^{2+}, fosfat etc) • determinări toxicologice specifice (alcoolemie, salicemie, sulfoniluree, etc.)	• radiografie toracică • ecografie abdominală
Speciale	• insulinemie • pro-insulină • peptid C • determinarea cortizolului plasmatic, hormonilor tiroidieni • TTGO prelungit (5 ore) • proba postului • test cu Tolbutamid	• CT abdominal • CT cerebral • RMN • angiografie selectivă

De asemenea un test util în diagnosticul unei hipoglicemii tranzitorii este reprezentat de determinarea glicorahiei, dearece nivelul glucozei din LCR se

Scanned with OKEN Scanner

normalizează mai greu comparativ cu nivelul glicemiei, putând atinge întârzieri de 4-6 ore. [55, 62]

Alte explorări necesare în evaluarea unui pacient cu hipoglicemie insulinică sunt reprezentate de determinarea insulinemiei, anticorpilor anti-insulină, peptidului C, explorări rezervate laboratoarelor specializate şi dictate de particularităţile fiecărui caz analizat.

IV.6.5.1. Diagnosticul diferenţial al hipoglicemiei insulinice

Probleme dificile de diagnostic ridică pacienţii cunoscuţi diabetici, aflaţi sub tratament insulinic, găsiţi în comă, la care anturajul nu poate da relaţii cu privire la circumstanţele de instalare a comei. Pentru început trebuie făcut un diagnostic diferenţial cu coma diabetică cetoacidozică (tabel IV.17). Dacă coma se însoţeşte de convulsii, diagnosticul diferenţial trebuie să excludă afecţiunile cuprinse în tabelul IV.18.

Tabel IV.17. Diagnosticul diferenţial al comei hipoglicemice cu cetoacidoza (modificat după [17, 29])

Criteriul	Comă hipoglicemică	Cetoacidoză
Cauza	• scăderea aportului alimentar • creşterea activităţii fizice • supradoză de insulină • consum de alcool	• stări infecţioase • întreruperea insulinoterapiei • intoleranţă digestivă • situaţii stresante
Debut	• rapid (ore) sau foarte rapid (minute)	• lent, gradat pe mai multe ore
Examen fizic	• respiraţie normală sau stertoroasă • absenţa unei halene particulare sau halenă de alcool • tegumente umede, palide • limbă umedă • pupile midriatice • globi oculari cu tonus normal • hipertonie musculară, contracturi, convulsii • ROT exagerate, Babinski prezent bilateral • TA uşor crescută sau normală • Puls normal sau tahicardic, bine bătut	• respiraţie acidotică (Kussmaul) • halenă de acetonă • tegumente uscate, pliu cutanat leneş • limbă uscată, prăjită • pupile normale • hipotonia globilor oculari • hipotonie musculară • ROT normale, slabe sau absente, Babinski indiferent • TA normală sau uşor scăzută • Puls slab, rapid
Explorări paraclinice	• glicozurie absentă sau slab pozitivă • cetonurie absentă, rar slab pozitivă • glicemie scăzută • pH sanguin normal • leucocite scăzute	• glicozuire intens pozitivă • cetonurie intens pozitivă • glicemie crescută • pH sanguin scăzut (acidoză) • leucocitoză

Hipoglicemiile insulinice trebuie diferenţiate de alte tipuri de hipoglicemie cu hiperinsulinemie sau induse de medicaţia antidiabetică orală (vezi tabelul III.9).

Scanned with OKEN Scanner

Hipoglicemia vârstnicului poate fi responsabilă de diverse manifestări clinice care pun serioase probleme de diagnostic diferenţial. Astfel, dintre sindroamele clinice care implică suferinţa sistemului nervos central prin hipoglicemie sunt de amintit:

a. **delirul agitat** (care mai poate fi cauzat de analgezice, anticolinergice, antihipertensive, corticosteroizi, sedative-hipnotice sau simpatomimetice, în intoxicaţii acute sau ca efect advers al terapiei cu aceste categorii de medicamente la vârstnici);
b. **letargia sau depresia sistemului nervos central până la comă** (prin hipoglicemie sau ca efect al analgezicelor opiacee, anticolinergicelor, anticonvulsivantelor, antihipertensivelor sau sedativelor-hipnotice în intoxicaţia acută cu aceste categorii sau prin efecte adverse ale terapiei);
c. **cefaleea** (prin hipoglicemie sau alte consecinţe metabolice, cum ar fi hipoxia, ale unor medicaţii, alături de care trebuie menţionate vasodilataţia circulaţiei cerebrale, creşterea bruscă a tensiunii arteriale şi creşterea presiunii intracraniene).
d. În cadrul sindroamelor cardiovasculare care pot avea drept cauză hipoglicemia vârstnicului sunt de amintit **sincopa şi presincopa**, care trebuie diferenţiate de alte cauze (tulburările de ritm, hipotensiunea arterială secundară unor tratamente – antianginoase, antidepresoare ciclice, diuretice şi hipotensiunea ortostatică). [3, 29]

IV.6.5.2. Complicaţiile hipoglicemiilor insulinice

Hipoglicemiile severe şi profunde, cu durată peste 10 ore, datorate administrării de insuline lente, pot conduce la o serie de complicaţii, cum ar fi: accidente vasculare cerebrale sau coronariene, encefalopatia posthipoglicemică, hemoragii retiniene masive cu pierderea vederii, decerebrare parţială sau totală, edem cerebral.

Mortalitatea prin comă hipoglicemică variază între 1,5 şi 25%, procente mari înregistrându-se la vârstnici, cu vechime mare a diabetului şi cu multiple complicaţii cronice. [29]

În studiul retrospectiv efectuat asupra hipoglicemiilor insulinice nu am înregistrat nici un deces.[37]

Scanned with OKEN Scanner

Tabel IV.18. Diagnosticul diferențial al comei hipoglicemice convulsivante cu alte come convulsivante ± hipoglicemie

Criterii	Hipoglicemie	Barbiturice	HIN	Salicilați	β- blocante	Organo-clorate	Oxid de carbon	Cocaină	Antidepresive triciclice	Epileptică post critică	Come neurologice
Tegumente	umede palide	"bromide" la nivelul punctelor de sprijin	-	eritroză facială transpirații fenomene hemoragipare cutanate sau mucoase	-	-	coloratie eritematoasă (aspect vișiniu) "bromide" hipersudorație	înțepături necroze ale țesuturilor moi	tegumente calde, uscate, eritematoase	mușcătura limbii cianoza extremităților	transpirații
Sist. muscular	hipertonie contracturi	hipotonie	hipertonie	-	-	contractură ahiliană clonică tremurături	hipertonie	-	-	-	contractură de decerebrare sau de decorticare
Sist. respirator	respirație normală /stertoroasă	bradipnee respirație tip Cheyne-Stockes apnee	respirație acidotică	respirație acidotică	-	halenă specifică deprimarea centrului respirator	tahipnee respirație Cheyne-Stockes edem pulmonar acut noncardiogen	pneumotorax, edem pulmonar acut	-	-	tulburări respiratorii
Sist. cardio-vascular	TA ușor crescută/N, puls N/ tahicardic bine bătut	hipoTA stare de șoc	hipoTA tahicardie	-	hipoTA bradicardie	aritmii	hipoTA tahicardie aritmii	HTA tahicardie aritmii	tahicardie	-	vasoplegie
Pupile	midriază	intermediare/mi otice cu RFM leneș	midriază	-	-	-	anizocorie	midriază	midriază	midriază	anizocorie
SNC	comă convulsii ROT exagerate, Babinski bilateral	comă convulsii areflexie	comă convulsii tonico-clonice sau focale hiperreflexie	comă convulsii agitație halucinații	comă convulsii	comă convulsii ROT exagerate mioclonii distaxii	confuzie agitație comă convulsii semnul Babinski	semne de focalizare neurologică (infarct sau hemoragii cerebrale)	comă agitată mioclonii convulsii retenție urinară	antecedente epileptice aură epileptică	semne de focalizare semne meningiene semne de HIC
Temperatură	normală	hipotermie	febră	-	hipotermie	hipertermie	hipertermie	hipertermie	-	-	hipertermie
Paraclinic	glicemie scăzută pH sanguin normal	examen toxicologic pozitiv	examen toxicologic acidoză metabolică hipokaliemie crește gaura anionică hiperglicemie cetonemie citoliză hepatică cetonurie glicozurie celularitate crescută LCR	examen toxicologic acidoză metabolică hipoglicemie hiperglicemie hipokaliemie, hiponatremie gaura anionică scăzută citoliză hepatică IP scăzut	examen toxicologic acidoză metabolică hipoglicemie hiperkaliemie hipokaliemie modificări ECG	examen toxicologic radiografie abdominală pe gol (majoritatea sunt radioopace) CT - edem cerebral difuz colinesteraza serică normală citoliză hepatică	Carboxi-hemoglobina gazele sanguine acidoză metabolică sau mixtă CPK și LDH –lezare miocardică citoliză hepatică rabdomioliză leucocitoză ECG- tulburări de repolarizare ventriculară, tulburări de ritm sau de conducere. CT cerebrală	cocaina plasmatică, benzoilecgoni n în urină (pot fi după 3 zile de sevraj); acidoză metabolică	examen toxicologic ECG – lărgirea QRS (QRS > 0,10 sec.- apar convulsii; QRS > 0,16 sec.- apar aritmii ventriculare)	modificări EEG modificări la examenul FO	modificări la FO, EEG punctia lombară (LCR hemoragic) CT și angiografia cerebrală selectivă precizează diagnosticul

Scanned with OKEN Scanner

IV.6.6. Tratamentul hipoglicemiilor insulinice

Tratamentul hipoglicemiei în etapa prespitalicească este direcţionat spre restabilirea glicemiei normale, iar tratamentul în spital este orientat în funcţie de cauza care a determinat episodul de hipoglicemie insulinică.

În ceea ce priveşte tratamentul hipoglicemiilor de cauză toxică, Seltzer subliniază necesitatea ca la pacienţii la care hipoglicemia este indusă cert de un agent medicamentos, acesta să fie imediat oprit. Se iniţiază şi se menţine 3-4 ore sau mai mult, în funcţie de drogul implicat şi durata acţiunii sale, perfuzie cu glucoză hipertonă (10%, 20%, 50%) în vederea păstrării glicemiei la valori de peste 100 mg/dl. Asocierea hemisuccinatului de hidrocortizon 100 mg la 100 ml soluţie glucozată sau a Glucagonului, 1 mg la 2 ore, poate fi utilă în prima parte a tratamentului.[45]

Conduita în urgenţă, în faţa unui pacient cu pierderea stării de conştienţă, constă în recoltarea unei probe de sânge pentru determinarea rapidă a glicemiei (prin teste specifice sau metodele clasice), urmată de administrarea unui bolus de **Glucoză 50%** - 50 ml. Aceasta de multe ori poate restabili starea de conştienţă, după care, în funcţie de circumstanţele apariţiei hipoglicemiei insulinice (la pacienţi anterior sănătoşi, la diabetici aparent bine controlaţi terapeutic, tentativă autolitică etc.) pacienţii se vor interna pentru a fi monitorizaţi şi a se investiga specific hipoglicemia.

Terapia cu glucoză nu se va temporiza până la obţinerea rezultatelor analizelor, deoarece într-o hipoglicemie, administrarea de glucoză este salvatoare (glucoza este sursa principală de energie pentru creier). Unui diabetic cu comă hiperglicemică, bolusul de glucoză nu-i agravează starea, pe când întârzierea administrării la o comă hipoglicemică poate duce la sechele neurologice definitive, sau chiar la evenimente fatale.

După un prim bolus de glucoză, se continuă cu **glucoză 5, 10** sau **20 %** pe linie venoasă periferică sau centrală, sub monitorizarea glicemiei, echilibrelor acidobazic şi electrolitic, o perioadă de timp determinată de tipul de insulină folosit şi caracteristicile sale farmacocinetice (minim 4-6 ore). Întreruperea p.i.v. cu glucoză trebuie făcută cu precauţie, deoarece poate reapare hipoglicemie. O hiperglicemie persistentă, la un ritm lent de perfuzie cu glucoză 5% este semn că administrarea de glucoză poate fi întreruptă.[55] La soluţia de glucoză se va asocia **vitamina B1, B6, B12**, sau **Piracetam.** [29]

La pacienţii cu semne de edem cerebral (în cazul comei diabetice inaugurale hipertratată cu insulină) se va adăuga **hemisuccinat de hidrocortizon (50-100 mg** în soluţia glucozată), **sulfat de magneziu**, eventual **manitol 20%.** [29]

Dintre agenţii cu efect hiperglicemiant, care acţionează la nivel pancreatic sau în ţesuturile periferice, sunt de amintit **Glucagonul** şi **Diazoxidul.**

Glucagonul antagonizează acţiunea insulinei, determinând creşterea glicemiei prin următoarele mecanisme:

- inhibarea sintezei de glicogen;
- stimularea gluconeogenezei;
- stimularea glicogenolizei hepatice şi a lipolizei în ţesutul adipos.

Efectul său este dependent de existenţa depozitelor suficiente de glicogen hepatic, acest medicament fiind ineficient în alte situaţii de hipoglicemie, cum ar fi în cazul insuficienţei adrenale, pacienţilor malnutriţi sau în cazul hipoglicemiei cronice.

Scanned with OKEN Scanner

Dozele folosite la adulţi sunt de 1-2 mg i.v., i.m., sau s.c., care pot fi repetate la câteva ore. La copiii sub 20 kg, dozele sunt de 0,5 mg, iar la cei peste 20 kg se administrează 20-30 mcg/kg.[62]

Diazoxidul este un inhibitor direct al secreţiei de insulină, util în tratamentul hipoglicemiilor insulinice în cazul insulinoamelor, sau a hipoglicemiilor induse de intoxicaţia cu sulfonilureice (vezi subcapitolul IV.1.5).

BIBLIOGRAFIE

1. Bar-Oz B., Amitai Y. – Overdosage of glibenclamide presenting with lethargy and seizures in a child, Harefuah, 123(5-6): 165-6, 236, 235, 1992.
2. Beaser R.S., Abrahamson M.J. – The evolution of diabetes therapy: addressing multiple defects, CME Circle, Diabetes, http://diabetes.medscape.com., 2001. 16
3. Bogdan C. – Geriatrie, Ed. Medicală, Bucureşti, 1997.
4. Bolli G.B. – How to ameliorate the problem of hypoglycemia in intensive as well as non-intensive treatment of type 1 diabetes. Diabetes Care; 22(suppl 2):B43-B52, 1999.
5. Boyle P.J., Justice K., Krentz A.J., Nagy R.J., Schade D.S. – Octreotide reverses hyperi nsulinemia and prevents hypoglycemia induced by sulfonylurea overdoses, J. of Clin.Endocr.&Metab., 76(3):752-6, 1993.
6. Brady W.J., Carter C.T.- Metformin Overdose, The Am. J. of Emerg. Med., vol 15, no.1: 107-108, 1997.
7. Brundler H., Berger W. – Hyponatremia and hypoglycemia after treatment with Chlorpropamide. Case histories with review of the literature on 18 cases of Chlorpropamide induced hyponatremia, Schweiz Med Wochenschr, 108(27):1035-40, 1978.
8. Burge M.R., Ziese T.M., Sobhy T.A., Rassam A.G., Schade D.S. – Low-dose ethanol predisposes elderly fasted patients with type 2 diabetes to sulfonylurea - induced low blood glucose, Diabetes Care 22(12): 2037-43, 1999.
9. Carr R., Zed P.J. – Octreotide for sulphonylurea-induced hypoglycemia following overdose. Ann Pharmacother, 36(11): 1727-32, 2002.
10. Chan J.C., Cockram C.S., Critchley J.A. – Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management, Drug Saf., 15(2): 135-57, 1996.
11. Ciechanowski K., Borowiak K.S., Potocka B.A., Nowacka M., Dutkiewicz G. – Chlorpropamide toxicity with survival despite 27-day hypoglycemia, J Toxicol Clin Toxicol, 37(7):869-71, 1999.
12. Couper J.J., Prins J.B. – Recent advances in therapy of diabetes, MJA, 179: 441-7, 2003.
13. Davies M.J. – Insulin secretagogues. Curr Med Res Opin. 18 Suppl 1: s22-30, 2002.
14. Davis S.N., Shavers C., Costa F. – Gender-related differences in counterregulatory responses to antecedent hypoglycemia în normal humans, J.Clin. Endocrinol. Metab, 85(6): 2148-57, 2000.
15. Dourakis S.P., Tzemanakis E., Sinani C., Kafiri G., Hadziyannis S.J. – Gliclazide-induced acute hepatitis, Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 12(1): 119-21, 2000.

Scanned with OKEN Scanner

16. Earle K.E., Rushakoff R.J., Goldfine I.D. – Inadvertent sulfonylurea overdosage and hypoglycemia in an elderly woman: failure of serum hypoglycemia screening. Diabetes Technol Ther, 5(3): 449-51, 2003.
17. Ensinck J.W., Williams R.H. – Disorders causing hypoglycemia, in Williams R.H. (ed): Textbook of endocrinology, 6th ed. Philadelphia, Saunders, p.873, 1981.
18. Frier B.M., Ewing F.M., Lindholm A., Hylleberg B., Kanc K. – Symptomatic and counterregulatory hormonal responses to acute hypoglycaemia induced by insulin aspart and soluble human insulin in type 1 diabetes, Diabetes Metab. Res. Rev., 16(4): 262-8, 2000.
19. Gabriely I., Wozniak R., Hawkins M., Shamoon H. – Troglitazone amplifies counterregulatory responses to hypoglycemia in nondiabetic subjects, J Clin Endocrinol Metab, 86(2):521-8, 2001.
20. Gillies P.S., Figgitt D.P., Lamb H.M. – Insulin glargine, Drugs, 59(2)253-60, 2000.
21. Goodman&Gilman's – The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, 1996.
22. Graudins A., Linden C.H., Ferm R.P. – Diagnosis and Treatment of Sulfonylurea-induced Hyperinsulinemic Hypoglycemia, Am. J. Emerg. Med., vol 15, no.1: 95-96, 1997.
23. Graur Mariana – Medicaţia orală în diabetul zaharat de tip 2, BMJ, Ediţia în Limba română, nr.08, vol.10, 2003.
24. Hâncu N. – Farmacoterapia diabetului zaharat, Ed. Echinox, 2002.
25. Hart S.P., Frier B.M.- Causes, management and morbidity of acute hypoglycemia in adults requiring hospital admission, QJM, 91(7): 505-10, 1998.
26. Hirshberg B., Skarulis M.C., Pucino F., Csako G., Brennan R., Gorden P. – Repaglinide-induced factitious hypoglycemia, J Clin Endocrinol Metab, 86(2):475-7, 2001.
27. Holstein A., Plaschke A., Hammer C., Egberts E.H. – Characteristics and time course of severe glimiperide- versus glibenclamide-induced hypoglycemia. Eur J Clin Pharmacol, 59(2) 91-7, 2003.
28. Hu S., Wang S., Fanelli B., Bell P.A., Dunning B.E., Geisse S., Schmitz R., Boettcher B.R. – Pancreatic beta-cell K(ATP) channel activity and membrane binding studies with nateglinide: A comparison with sulfonylureas and repaglinide, J. Pharmacol Exp Ther, 293(2):444-52, 2000.
29. Ionescu-Târgovişte C. – Diabetologie modernă, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1997.
30. Janssen M.M., Snoek F.J., De Jongh R.T., Castelejin S., Deville W., Heine R.J. - Biological and behavioral determinants of the frequency of mild, biochemical hypoglycaemia in patients with Type 1 diabetes on multiple insulin injection therapy, Diab. Metab. Res. Rev., 16(3): 157-63, 2000.
31. Johnson J.F., Dobmeier M.E. – Symptomatic hypoglycemia secondary to a glipizide-trimethoprim/sulfamethoxazole drug interaction, DICP Ann. Pharmacother., vol.24,P250-251, 1990.
32. Klonoff D.C., Barrett B.J., Nolte M.S., Cohen R.M., Wyderski R. - Hypoglycemia following inadvertent and factitious sulfonylurea overdosages, Diabetes Care, 18(4):563-7, 1995.

Scanned with OKEN Scanner

52. Quadrani D.A., Spiller H.A., Widder P. – Five year retrospective evaluation of sulfonylurea ingestion in children, J.Toxicol. Clin. Toxicol., 34:3, 267-70, 1996.
53. Quillen D.M. – Medications for the treatment of type 2 diabetes, Familiy Medicine Conference Summaries, www.medscape.com, 2000.
54. Radermecker R.P., Philips J.C., Scheen A.J. – How I treat....severe hypoglycemia in a diabetic patient. Rev Med Liege, 58(3): 119-22, 2003.
55. Ragland G. – Hypoglycemia, Emergency Medicine Plus: A Comprehensive Study Guide, 4th Edition, 1996.
56. Rambo C., Queralt Y. - Prolonged Hypoglycemia Following Acute Glimiperide Overdose, Presented at the North American Congress of Clinical Toxicology, Orlando, Florida. September 1998.
57. Roberge R.J., Kaplan R., Frank R., Fore C. – Glyburide-ciprofloxacin interaction with resistant hypoglycemia, Ann Emerg Med, 36(2):160-3, 2000.
58. Rusu V., Baran T., Brănişteanu D.D. - Biomembrane şi patologie, vol.1, Ed. Medicală,1988.
59. Schatz H. – Preclinical and clinical studies on safety and tolerability of repaglinide, Exp Clin Endocrinol Diabetes, 107Suppl 4(4):S144-8, 1999.
60. Shojania K., Koehler B.E., Elliott T. – Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a type II diabetic treated for polyarthritis, J Rheumatol, 26(1):195-6, 1999.
61. Silverstein S.R., Frommer D. (sub red.) - Emergency management of metabolic and endocrine disorders, Rockville: Aspen, 1988.
62. Snow K.J. – Hypoglycemia, eMedicine Journal, vol.2., nr.6, 2001.
63. Sone H., Takahashi A., Yamada N. – Ibuprofen-related hypoglycemia in a patient receiving sulphonylurea, Ann Int Med, 134:344, 2001.
64. Spiller H.A. – Management of sulfonylurea ingestions, Pediatr. Emerg. Care, 15(3): 227-30, 1999.
65. Spiller H.A., Schroeder S.L., Ching D.S. – Hemiparesis and altered mental status in a child after glyburide ingestion, J. Emerg. Med., 16(3): 433-5, 1998.
66. Spiller H.A., Villalobos D., Krenzelok E.P., Anderson B.D., Gorman S.E., Rose S.R., Fenn J., Anderson D.L., Muir S.J., Rodgers G.C.Jr. – Prospective multicenter study of sulfonylurea ingestion in children, J. Pediatr. 131(1 Pt 1): 141-6, 1997.
67. Takhar J., Williamson P. – Hypoglycemia associated with high doses of sertraline and sulphonylurea compound in a noninsulin-dependent diabetes mellitus patient, Can J Clin Pharmacol, 6(1):12-4, 1999.
68. Thamer M., Ray N.F., Taylor T. - Association between antihypertensive drug use and hypoglycemia: a case-control study of diabetic users of insulin or sulfonylureas, Clin.Ther., 21(8): 1387-400, 1999.
69. Thoma M.E., Glauser J., Genuth S. - Persistent hypoglycemia and Hyperinsulinemia: Caution in Using Glucagon, The Am. J. of Emerg. Med., vol 14, no.1: 99-101, 1996.
70. Tintinalli J.E., Ruiz E., Krome R.L.- Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 4th edition, 1996.
71. Tran D., Lucchesi M. – Toxicity, Oral Hypoglycemic Agents from Pediatrics/Toxicology, eMedicine Journal, vol.2, nr.12, 2001.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul V. HIPOGLICEMIA ÎN INTOXICAȚIA ACUTĂ CU SALICILAȚI

În grupul salicilaţilor se includ acidul salicilic şi derivaţii săi: salicilatul de sodiu, salicilatul de metil, acidul acetilsalicilic şi salicilamida. [18] Acidul acetilsalicilic (Aspirina) şi salicilaţii au fost şi sunt încă mult utilizaţi în tratamentul diverselor afecţiuni reumatismale. [16] Aspirina este utilizată ca atare sau în diferite asocieri medicamentoase (analgezice, antiinflamatoare, antipiretice – ex. Percodan, Pepto-Bismol, Alka Seltzer, Antinevralgic, Fasconal) şi ca antiagregant plachetar. [32]

Salicilatul de metil este conţinut în preparate topice, de tipul Ben Gay. Salicilatul de metil pur conţine 1,4 g salicilat/ml şi 5 ml (o linguriţă) din această soluţie este potenţial letală pentru un copil de 2 ani. [1, 35]

Efectul lor hipoglicemiant este cunoscut de multă vreme şi a fost exploatat chiar ca posibil tratament antidiabetic, cu atât mai mult cu cât scăderea glicemiei se obţine mai uşor la diabetici. Totuşi obţinerea efectului hipoglicemiant presupune doze mari (4 - 6 g/zi), capabile să realizeze o salicilemie de 200-300 mg/l. [16]

V.1. Frecvenţa hipoglicemiilor salicilice în practică

Seltzer, într-un studiu privind hipoglicemia indusă medicamentos a constatat că 3% din pacienţi au prezentat hipoglicemie indusă de salicilaţi. Dintre aceşti pacienţi, 87% au fost copii cu o rată a mortalităţii de 39%. [24]

Un studiu personal asupra 15497 pacienţi cu vârste peste 16 ani, diagnosticaţi cu intoxicaţii acute exogene spitalizate în ultimii 10 ani la Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgenţe a arătat că ponderea intoxicaţiei cu salicilaţi a fost de 2 % din totalul intoxicaţiilor (288 cazuri). Preparatele folosite au fost Aspirina în 64% din cazuri şi mixturi ce conţineau acid acetilsalicilic (Antinevralgic, Fasconal, etc.) în 36% cazuri. Aceste intoxicaţii au fost înregistrate la grupe tinere de vârstă (16-29 ani), predominant la sexul feminin (fig.V.1), fiind în majoritatea lor forme clinice uşoare şi medii, doar 6 cazuri (2,08%) prezentând comă salicilică. [13]

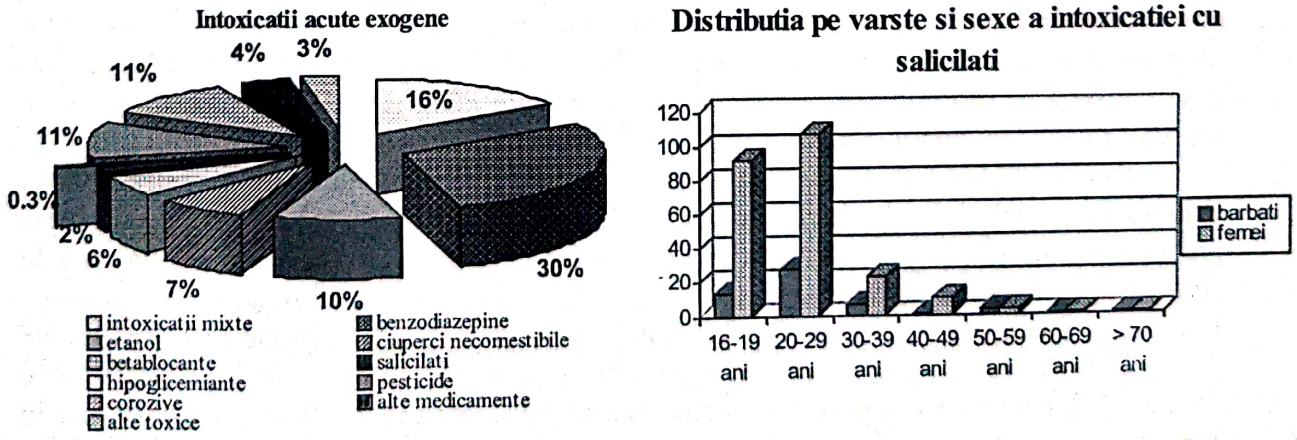


Fig.V.1. Ponderea intoxicaţiei cu salicilaţi în lotul studiat şi distribuţia după vârstă şi sex

V.2.Rapel fiziopatologic

Există variaţii individuale considerabile în ceea ce priveşte toxicitatea salicilaţilor. Astfel, la unele persoane, fenomenele toxice pot apare la o doză zilnică de 3 g, în timp ce la altele, doze de 10 g/zi pot fi foarte bine suportate. Doze de 10-30 g salicilat de sodiu sau Aspirină au cauzat decese la adulţi, dar s-a comunicat şi un caz care a supravieţuit după ingestia unei doze de 130 g Aspirină. [32] La copii, o doză de metilsalicilat de 4 ml (4,7 g) poate fi fatală. [9] Concentraţii ale salicilatului de 35 mg/ 100 ml ser şi mai mari sunt întotdeauna urmate de efecte toxice. Severitatea potenţială a unei doze de salicilaţi ingerate acut este apreciată astfel:

⇒ Intoxicaţie minoră sau absentă: doze < 150mg/kg;

⇒ Intoxicaţie uşoară-moderată: 150-300 mg/kg;

⇒ Intoxicaţie severă: 301-500 mg/kg;

⇒ Intoxicaţie potenţial letală: > 500 mg/kg.

Se consideră că dozele toxice sunt la copii în jur de 480 mg/kg, iar la adult, doze de peste 500 mg/kg sunt potenţial letale. [12, 32]

V.2.1. Metabolism, efecte toxodinamice ale salicilaţilor

Salicilaţii se absorb foarte repede pe toate căile. Absorbţia lor depinde într-o oarecare măsură de pH. Viteza de absorbţie a salicilaţilor pe cale digestivă depinde de gradul de golire a stomacului. Când drogul se află în soluţie, absorbţia depinde în primul rând de pH-ul acesteia, deoarece numai forma neionizată a medicamentului se absoarbe pe cale digestivă. Absorbţia are loc atât la nivelul stomacului, dar mai ales la nivelul primei porţiuni a intestinului subţire. După numai 30 minute de la ingestie, salicilaţii apar în sânge în concentraţii apreciabile, iar concentraţia maximă, după ingestia unei singure doze, este atinsă la 2 ore de la ingestie. [14]

În sânge, ionul salicilat circulă liber şi fixat de proteine, mai ales de albumine, în proporţie de 50%. După absorbţie, salicilaţii sunt rapid distribuiţi în toate ţesuturile şi lichidele corpului. Concentraţii crescute au fost găsite în rinichi, ficat, miocard, plămâni şi mai puţin în sistemul nervos. La copil, concentraţiile din sistemul nervos sunt proporţional mai mari decât cele găsite la adulţi. Salicilaţii traversează bariera placentară şi se constată că mortalitatea perinatală este mai mare când mamele utilizează derivaţi ai acidului salicilic în cursul sarcinii.

Biotransformarea salicilaţilor are loc la nivelul diferitelor ţesuturi, mai ales în ficat. Principalii metaboliţi rezultaţi din catabolizarea salicilaţilor sunt acidul saliciluric, glucuronizii şi unii produşi de oxidare, ca acidul gentizinic. Salicilaţii sunt eliminaţi în principal pe cale renală şi în mică măsură prin salivă, bilă, fecale. Eliminarea renală începe la numai 15 minute după ingestie. Salicilatul se elimină ca acid salicilic în proporţie de 10%, acid saliciluric 75%, salicilic fenolic 10% şi acil 5%, glucuronizi şi acid gentizinic 1%. [9, 14] Eliminarea renală este relativ lentă: 50% în primele 24 ore şi urme fine în următoarele 2 zile şi chiar mai mult. Eliminarea se face prin filtrare glomerulară, reabsorbţie tubulară a ionului salicilat şi prin secreţie tubulară a salicilo-conjugaţilor. Când pH-ul urinar este acid, excreţia salicilaţilor nu este inhibată, iar când pH-ul este alcalin, eliminarea urinară a salicilaţilor este mult crescută, datorită scăderii reabsorbţiei

Scanned with OKEN Scanner

tubulare. Alcalinizarea urinii creşte eliminarea salicilaţilor liberi, fracţiunea difuzibilă şi toxică. De exemplu, la pH urinar 8, 80% din salicilaţi se excretă sub formă liberă. [14, 18]

Toxicitatea salicilaţilor rezultă din efectele acestora asupra mucoasei gastroduodenale, sistemului nervos central (SNC) şi centrului respirator, metabolismelor şi mecanismelor de coagulare. Există variaţii individuale considerabile în ceea ce priveşte toxicitatea salicilaţilor.

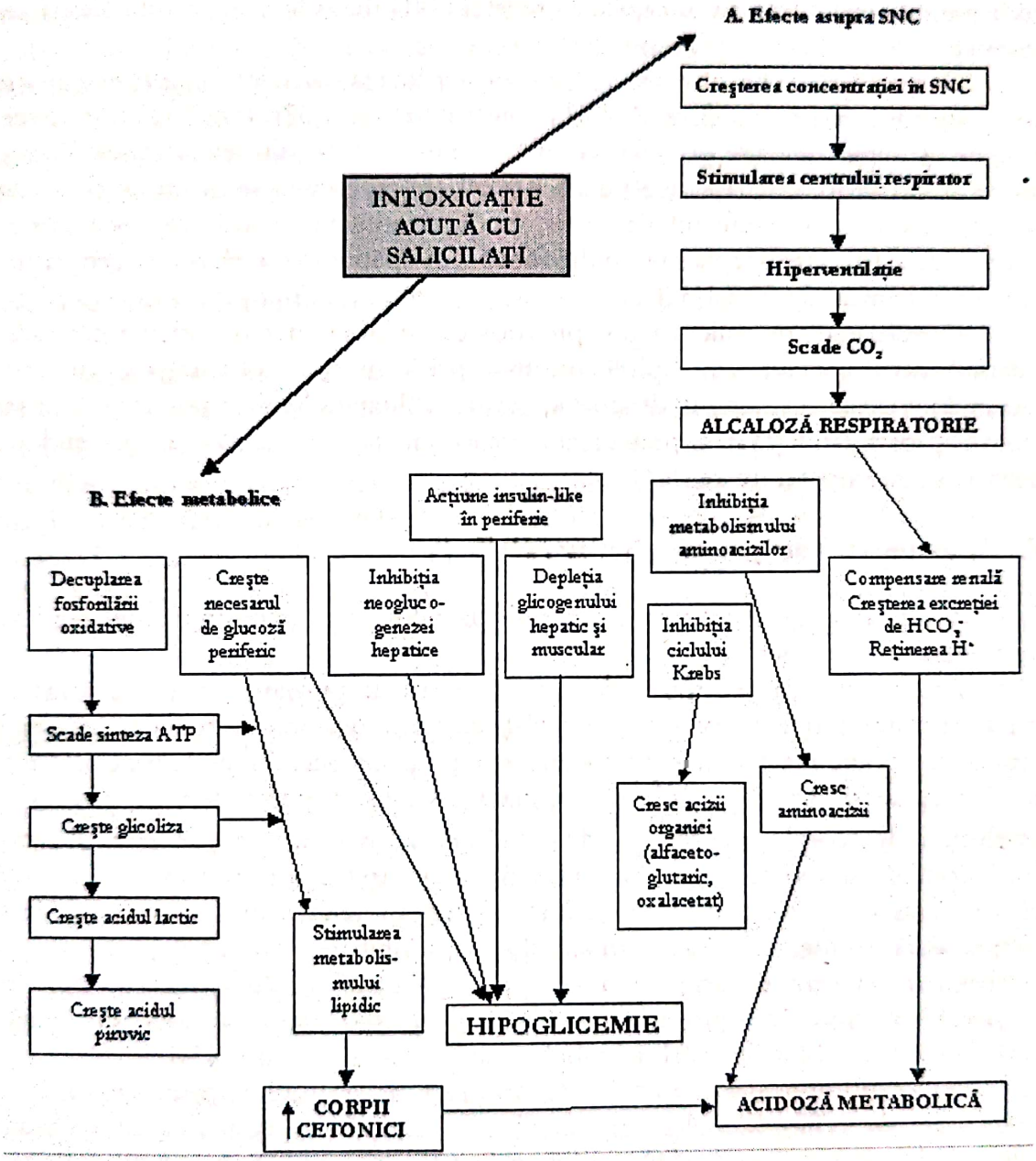


Fig. V.2. Mecanisme toxodinamice în intoxicaţia acută cu salicilaţi (adaptat după [32])

Acţiunea salicilaţilor este potenţată de prezenţa sărurilor biliare şi de alcoolul etilic.

Salicilaţii au efecte toxice asupra SNC, îndeosebi asupra centrilor respiratori. Efectele toxice nervoase sunt atât directe, determinate de concentraţia toxicului în ţesutul cerebral, cât şi indirecte, prin epuizarea rezervelor glucidice din creier, cu toate că

Scanned with OKEN Scanner

glicemia este normală. Sunt afectaţi în special nucleii perechii VIII de nervi cranieni, zona chemoreceptorilor din aria postremă (implicată în geneza greţurilor şi vărsăturilor) şi mai ales centrii respiratori bulbari. Salicilaţii iniţial stimulează (fie direct, fie prin creşterea sensibilităţii la CO_2) şi apoi deprimă aceşti centri, antrenând întâi hiperventilaţia şi apoi hipoventilaţia alveolară. [14, 18, 32] Salicilaţii inhibă schimburile anionice în eritrocit, afectând şi transportul CO_2, dependent de schimburile HCO_3^-. Creşterea concentraţiei de CO_2 în patul capilar la nivelul SNC (bulb în special) stimulează centrul respirator, determinând hiperventilaţie.

Consecinţele sunt: alcaloză respiratorie, scăderea calciului ionizat, excreţia renală compensatorie a potasiului, sodiului şi bicarbonatului. [32] Ionul salicilat determină polipnee şi hiperventilaţie prin acţiune directă numai dacă salicilemia atinge 35 mg/100 ml ser; când aceasta depăşeşte 50 mg/ 100 ml ser, polipneea se însoţeşte şi de dispnee severă. Ulterior apare efectul depresor, cu hipoventilaţie şi acidoză respiratorie prin retenţie de CO_2. [18] Deplasarea hidrogenului în spaţiul extracelular va genera în final acidoză sistemică (fig. V.2). [32]

Dozele mari de salicilaţi pot provoca edem pulmonar de origine centrală. [18] Edemul necardiogenic se explică printr-o predominanţă adrenergică, cu creşterea volumului ventricular stâng în diastolă şi creşterea fluxului limfatic pulmonar, consecutiv blocării prostaglandinelor şi prin efectul toxic direct al salicilaţilor asupra endoteliului pulmonar, cu extravazare de fluid. [32]

V.2.2.Toxicitatea asupra metabolismelor

Toxicitatea salicilaţilor asupra metabolismelor se exercită în primul rând asupra metabolismului energetic (fig.V.2).

Acidoza metabolică este explicată nu numai de prezenţa acidului salicilic însuşi, dar şi prin interferenţele ionilor de salicilaţi cu metabolismele carbohidraţilor, lipidelor, proteinelor şi aminoacizilor. Inhibiţia enzimelor ciclului acidului citric produce creşterea acizilor lactic şi piruvic circulanţi. Salicilaţii stimulează metabolismul lipidic şi cresc producţia de corpi cetonici, acid β-hidroxibutiric, acid acetoacetic şi acetonă. Deshidratarea şi aportul alimentar redus datorită vărsăturilor contribuie la dezvoltarea cetozei. Catabolismul proteic este accelerat, sinteza proteică redusă şi aminotransferazele, responsabile de interconversia aminoacizilor, sunt inhibate. [34] Salicilaţii induc creşterea masivă a producerii de acizi organici, prin inhibarea dehidrogenazelor. [32] Rezultă creşterea nivelului de aminoacizi circulanţi şi aminoacidurie; aceasta din urmă este accentuată de inhibiţia reabsorbţiei tubulare active a aminoacizilor. [34]

Salicilaţii împiedică reacţiile de formare a legăturilor macroergice fosfatice (biosinteza de ATP) şi multe alte reacţii care depind de acestea (sinteza glutaminei, glicogenului, încorporarea acizilor aminaţi în proteine, etc.). Scăzând nivelul energetic celular, salicilaţii determină indirect creşterea compensatorie a glicolizei aerobe (creşte consumul de O_2 şi producţia de CO_2), a cărei energie oxidativă este transformată în energie calorică, ce se pierde prin piele. Aşa se explică hipertermia din intoxicaţia cu salicilaţi, ce contrastează cu efectul antipiretic al salicilaţilor în doze terapeutice.

Salicilaţii inhibă activitatea diverselor enzime, negativează balanţa azotată şi activează lipoliza.

Scanned with OKEN Scanner

V.2.3. Alte efecte toxice

Între efectele toxice foarte rare produse de salicilaţi, sunt de amintit: proteinurie tranzitorie; hematurie microscopică; infiltraţia grasă a ficatului (în cazurile fatale) prin efect hepatotoxic direct. [14, 18, 32]

S-a descris în literatură un caz letal de intoxicaţie cu Aspirină, la un copil care a decedat prin tulburări de ritm severe (bradicardie sinusală, tahicardie ventriculară, bloc atrioventricular de gradul III şi în final asistolă), ce nu au fost explicate de tulburările metabolice (hipoglicemie urmată de hiperglicemie). Examenul necroptic a evidenţiat multiple focare de necroză de coagulare la nivelul miocardului, ce cuprindeau întreaga grosime a peretelui cardiac, leziuni care au fost interpretate, în contextul salicemiei de peste 6 ori nivelul normal terapeutic, ca fiind consecinţa unei miocardite acute toxice. [20]

V.2.4. Mecanismul hipoglicemiei în intoxicaţia cu salicilaţi

Hipoglicemia clinică indusă de Aspirină se întâlneşte mai frecvent la copii decât la adulţi. [19] La nou-născuţi s-au descris hipoglicemie şi fenomene de toxicitate la salicilaţi în condiţiile în care mama consumase salicilaţi în cursul sarcinii. [3] Hipoglicemia poate fi severă, fiind descrise şi cazuri fatale. Letalitatea crescută a acestor hipoglicemii s-ar putea datora în parte efectului de inhibiţie al salicilaţilor asupra metabolismului cerebral al glucozei. Hipoglicemii la doze moderate de Aspirină pot apare la pacienţi cu funcţie renală scăzută. De asemenea, înlocuirea corticoterapiei prelungite (generează insuficienţă suprarenală funcţională) cu salicilaţi, poate fi responsabilă de constituirea hipoglicemiei. [19]

Experimental s-a constatat că animalele intoxicate cu salicilaţi mor în comă hipoglicemică, dacă aportul de glucoză este întrerupt. Perturbarea metabolismului glucidic se explică prin scăderea rezervelor de glicogen de la nivelul ficatului şi muşchilor. Uneori salicilaţii produc indirect hiperglicemie şi glicozurie prin descărcarea de catecolamine. De regulă, salicilaţii produc hipoglicemie, prin creşterea folosirii glucozei de către ţesuturile periferice şi prin inhibarea neoglucogenezei hepatice (fig.V.2). [18, 32]

Neuroglicopenia poate apare în prezenţe unui nivel glicemic sanguin normal, atunci când rata utilizării depăşeşte rata cu care glucoza poate fi furnizată din sânge. [15]

Modificările apărute la nivelul metabolismului glucidic sunt consecinţa decuplării fosforilării oxidative datorită creşterii glicolizei tisulare şi a cererii periferice de glucoză. [34]

Frecvenţa hipoglicemiilor din tratamentul cu salicilaţi este dificil de precizat, dar probabil este mai mare decât cea raportată, datorită utilizării frecvente ca autotratament a acestor droguri, fără supraveghere medicală atentă. Dozele necesare inducerii hipoglicemiilor sunt mult mai mari decât cele utilizate curent în practică.

Mecanismul hipoglicemiant al salicilaţilor pare a fi multiplu:

- inhibiţia neoglucogenezei; [16, 28]
- depleţia glicogenului hepatic şi muscular;
- scăderea lipolizei şi a disponibilităţii de AGL, care presupune creşterea utilizării periferice a glucozei;

Scanned with OKEN Scanner

- creşterea sensibilităţii celulelor beta-pancreatice la glucoză şi stimularea secreţiei de insulină, deşi în cursul hipoglicemiei, insulinemia plasmatică este mai frecvent scăzută decât crescută; [9, 16]
- discretă acţiune de tip insulin-like în periferie; [9]
- accidentele hipoglicemice survin mai frecvent la copii aflaţi în stare de nutriţie precară, în ciuda nevoilor metabolice crescute de glucoză (ca în stările infecţioase).

De remarcat efectul hipoglicemiant aditiv al Aspirinei asociate cu sulfonilureicele, explicând profunzimea deosebită a unei hipoglicemii în această situaţie. [16]

Ca tratament, la toţi pacienţii deprimaţi se administrează 50 ml dextroză 50% sau 1 ml/kg, chiar dacă glicemia serică este normală.

V.3. Diagnosticul pozitiv în intoxicaţia salicilică

Toxidromul salicilic se caracterizează prin următoarele simptome şi semne clinice: **tinitus; greţuri; vărsături; febră; convulsii; comă; acidoză metabolică sau alcaloză respiratorie; hipoglicemie; hipokaliemie.**

Tabel V.1. Manifestările clinice întâlnite în intoxicaţia acută cu salicilaţi
(modificat după [11, 12, 18, 32])

Manifestări respiratorii:	Tahipnee, respiraţie Küssmaul, edem pulmonar acut necardiogen, apnee, pneumonie de aspiraţie stop respirator.
Manifestări cardiovasculare:	Tahicardie, aritmii (ex. tahicardie ventriculară, fibrilaţie ventriculară, extrasistolie ventriculară), asistolă, hipotensiune arterială şi degradare hemodinamică subită (secundară depresiei respiratorii).
Manifestări neurologice: ***1. "Beţia salicilică"***	Cefalee, vertij, vâjâituri în urechi, surditate tranzitorie, scăderea acuităţii vizuale, ambliopie, fotofobie şi tremurături.
2. Encefalopatie (în formele severe)	Letargie, agitaţie, delir însoţit de halucinaţii vizuale şi auditive, comă, fenomene reversibile sub tratament cu glucoză (glucoza cerebrală este scăzută).
3. Coma salicilică (în intoxicaţiile severe cu salicilaţi)	Asociată cu agitaţie, halucinaţii, convulsii, tahipnee sau respiraţie Küssmaul. Pacienţii vor prezenta caracteristic transpiraţii şi fenomene hemoragipare cutanate (echimoze, purpură) sau mucoase (gingivoragii, hematemeză, melenă).
4. Convulsiile	Au semnificaţie de prognostic rezervat şi sunt explicate prin tulburările electrolitice, acido-bazice, hipoglicemie şi edemul cerebral.
Manifestări ale organelor de simţ:	Acufene, ototoxicitate, tinitus (când salicemia este > 30 mg/dl), surditate.
Manifestări digestive:	Greţuri, vărsături, dureri epigastrice, posibil hematemeză (prin procese iritative locale şi prin tulburări de coagulare). Se mai pot întâni perforaţii intestinale, pancreatită şi hepatită toxică (prin toxicitate cronică, rar acută – sindrom Reye).
Manifestări genitourinare:	Albuminurie, insuficienţă renală acută (complicaţie rară), secundară mai ales insuficienţei multisistemice din formele grave de intoxicaţie.
Manifestări cutanate:	Transpiraţii profuze, hipertermie, dermatite de contact (în cazul aplicării preparatelor topice).
Manifestări hematologice:	Manifestări hemoragipare cutanate sau mucoase, coagulare intravasculară diseminată (în cadrul insuficienţei multisistemice secundară toxicităţii cronice a salicilaţilor).

Scanned with OKEN Scanner

Anamneza va evidenţia circumstanţele de producere a intoxicaţiei, felul preparatului ingerat şi tipul intoxicaţiei (voluntară sau accidentală). Intoxicaţia cronică la vârstnici sau la pacienţi cu afecţiuni psihiatrice va fi mai dificil de evidenţiat anamnestic.

Nomograma Done permite definirea severităţii unei intoxicaţi printr-o ingestie unică, în raport de nivelul plasmatic (fig.V.3). Nomograma Done nu poate fi utilizată în cazul intoxicaţiilor acute cu salicilaţi ingeraţi de peste 24 ore sau pe parcursul a mai multe ore (doze repetate), în intoxicaţia cronică cu salicilaţi, la pacienţii cu insuficienţă renală şi după ingestia tabletelor de Aspirină cu eliberare enterică. [4, 5, 7]

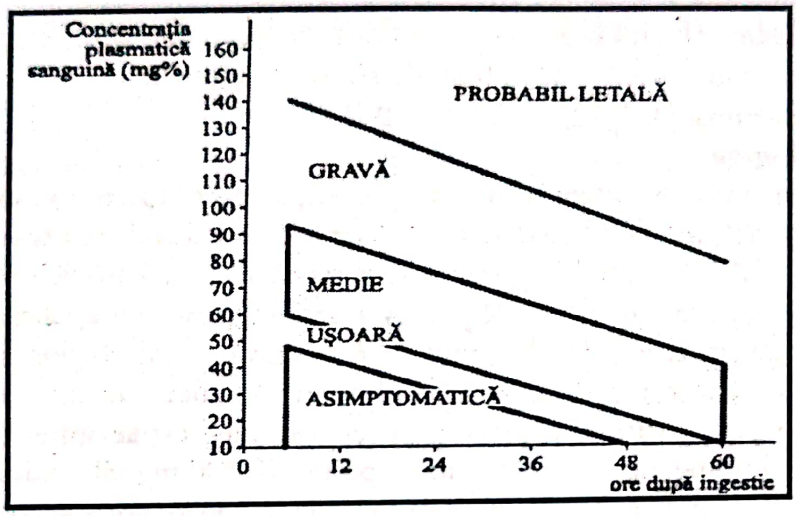


Fig. V.3. Nomograma DONE (1978) – Corelaţia dintre gravitatea intoxicaţiei cu salicilaţi şi concentraţia lor plasmatică [32].

Salicilatul de metil induce în intoxicaţia acută manifestări asemănătoare cu ale Aspirinei. Semnele de excitare centrală, hiperpneea intensă şi hiperpirexia sunt fenomenele care domină tabloul clinic. Mirosul medicamentului poate fi detectat în halena bolanvului, în urină sau lichidul de vărsătură. [1, 5, 8, 9]

Intoxicaţia cronică cu salicialţi

Apare insidios, la pacienţii vârstnici deoarece: aceştia urmează tratamente pe termen lung pentru artrite, pentru prevenirea accidentelor vasculare cerebrale sau coronariene; ingeră mai multe medicamente, din care, frecvent, mai multe conţin în compoziţie salicilaţi; au afecţiuni cardiace sau pulmonare de fond care alterează volumul minut cardiac sau produc stază hepatică şi împiedică în final metabolizarea salicilaţilor; au funcţia renală scăzută.

Intoxicaţia cronică este frecvent diagnosticată greşit drept demenţă, psihoză acută, encefalopatie, cetoacidoză alcoolică, sepsis, ceea ce duce la cifre ridicate ale mortalităţii. [4, 5, 8]

Hipoglicemia din intoxicaţia cu salicilaţi poate fi severă şi apare relativ târziu în evoluţia intoxicaţiei acute. Hipoglicemia cerebrală poate fi întâlnită chiar în absenţa hipoglicemiei sistemice şi va fi de luat în considerare la un pacient cu convulsii, comă sau colaps cardio-vascular. [12]

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic paraclinic

1. **Teste sanguine obligatorii:**
   - glicemie – hipoglicemie sau hiperglicemie;
   - electroliţi – hipokaliemie, hiponatremie, hipocalcemie; calcularea găurii anionice – care este scăzută;
   - rezerva alcalină, pH-ul sanguin – acidoză metabolică; gazele sanguine;
   - creatinină, uree (repetate la fiecare 12 ore, până se obţine corecţia dezechilibrelor hidroelelctrolitice şi acidobazice);
   - teste hepatice – citoliză hepatică;
   - indicele de protrombină scăzut, timp de sângerare crescut;
   - hemoleucogramă. [4, 5, 12, 16, 15, 18, 19, 32]

2. **Teste toxicologice**

Testul calitativ de identificare a prezenţei salicilaţilor în urină (metoda colorimetrică Trinder, bazată pe reacţia ionului feric cu salicilatul) sau **testul cu clorură ferică** – se adaugă 1-2 picături de soluţie clorură ferică 10% în 1 ml de urină; dacă urina se colorează în roşu purpuriu testul este pozitiv şi semnifică prezenţa salicilaţilor. [12]

Metode mai specifice de determinare cantitativă a salicilaţilor sunt metodele spectrofotometrice, gazcromatografice şi lichid cromatografice. Determinarea salicemiei, la 6 ore de la ingestie, permite aprecierea severităţii intoxicaţiei: între 15-50 mg/dl – formă uşoară; 50-110 mg/dl – gravitate medie; peste 110-120 mg/dl – intoxicaţie severă.

Salicemia determinată sub 6 ore de la ingestie nu poate aprecia corect toxicitatea (nu s-a încheiat absorbţia salicilaţilor). În cazul intoxicaţiei cronice, salicemia este în jur de 30-40 mg/dl, însă formele clinice sunt frecvent grave. [4, 5, 12, 15, 28]

3. **ECG** va evidenţia unde T aplatizate, prezenţa undelor U şi alungirea intervalului QT, care reflectă hipokaliemia, diversele aritmii. [12, 31]

4. **Explorări imagistice:**
   - radiografie toracică la pacienţii cu forme severe de intoxicaţie, edem pulmonar sau hipoxemie;
   - radiografie abdominală pe gol, ecografie abdominală, CT, endoscopie, pentru identificarea farmacobezoarilor de salicilaţi.[4, 12]

Tabel V.2. Diagnosticul diferenţial în intoxicaţia acută cu salicilaţi (adaptat după [3, 4, 7, 12, 28])

Forma clinică	Afecţiuni ce trebuie excluse
Intoxicaţia acută moderat/severă	- **Alte intoxicaţii:** etilenglicol, clor, hidrocarburi, fier, pesticide (organofosforice şi carbamaţi), teofilină, cafeină; - **Cetoacidoza alcoolică;** - **Sevraj la alcool, droguri;** - **Afecţiuni respiratorii:** astm, embolie pulmonară, plămân de şoc; - **Meningită, encefalită;** - **Sindromul Reye.**
Coma salicilică	- **Alte come toxice însoţite de acidoză:** metanol, etanol, toluen, hidrazidă, oxid de carbon, cianuri; - **Come metabolice însoţite de acidoză:** cetoacidozică diabetică, hiperlactacidemică, uremică.

Scanned with OKEN Scanner

Trebuie făcut un diagnostic diferenţial şi între intoxicaţia acută şi cronică cu salicilaţi, fiindcă la salicemii egale, intoxicaţia cronică este mai severă decât cea acută, datorită hiperventilaţiei crescute, a deshidratării, stării de comă mai profundă şi convulsiilor (tabel V.3). Astfel, o salicemie < 35 mg/dl în intoxicaţia acută nu determină simptome, pe când o salicemie de 35-50 mg/dl în intoxicaţia cronică produce o acidoză sistemică ce poate întuneca prognosticul. [5, 18]

Tabel V.3. Efectele toxictăţii acute şi cronice ale salicilaţilor (după [4, 5, 8, 15])

Intoxicaţie acută	Intoxicaţie cronică
- Adult tânăr - Intoxicaţie voluntară (suicid) - Mortalitate < 2% - Este utilă nomograma Done - Hemodializa are indicaţie la salicemii > 120 mg/dl la 6 ore - Administrare repetată de cărbune activat - Convulsiile – Diazepam - Edemul pulmonar – restricţie de fluide - Diureză cu manitol - Hemodializa, hemoperfuzia indicate pentru salicemii >100 mg/dl.	- Vârstnici sau copii mici - Supradozaj terapeutic - Mortalitate până la 25% - Nu este utilă nomograma Done - Confundată cu altă patologie: infarct miocardic, ischemie mezenterică, infecţii respiratorii, encefalopatie sau acidoză de etiologie necunoscută. - Edem pulmonar, edem cerebral - Sunt mai importante deshidratarea, simptomele nervos-centrale, acidoza metabolică (pH > 7,32), morbiditatea - Hemodializa indicată pentru salicemii > 60 mg/dl la vârstnici cu acidoză severă şi alterarea stării de conştienţă.

Complicaţiile sunt reprezentate de colapsul cardiovascular, insuficienţa respiratorie, convulsiile terminale, edemul pulmonar acut, insuficienţa renală, insuficienţa organică multisistemică, coagularea intravasculară diseminată şi stopul respirator. [5, 8, 32]

Evoluţia este în general favorabilă sub tratament intensiv instituit precoce. Convulsiile, edemul pulmonar, tulburările de ritm, stopul respirator prin mecanism central pot antrena un prognostic vital rezervat. Mortalitatea în intoxicaţia cu salicilaţi citată în literatură este de 1%. [22, 27]

V.4. Tratamentul intoxicaţiei salicilice

Se vor interna în serviciul de terapie intensivă pacienţii cu simptome şi semne majore de intoxicaţie (neurologice, metabolice, cardio-pulmonare).

Pacienţii cu semne minore de intoxicaţie se vor interna pentru supraveghere în clinica medicală. Se vor interna obligatoriu, indiferent de nivelul salicilemiei copiii şi vârstnicii, pacienţii cu intoxicaţie cronică cu salicilaţi şi cei care au ingerat preparate cu eliberare prelungită (retard).

În tratamentul intoxicaţiei acute cu salicilaţi tratamentul intensiv simptomatic şi suportiv trebuie imediat instituit. **Nu există antidot.**

Tratamentul constă în principal din evacuarea salicilaţilor din tubul digestiv şi prevenirea absorbţiei lor în continuare, corecţia dezechilibrelor hidroelectrolitice şi

Scanned with OKEN Scanner

acidobazice şi mijloace de creştere a eliminării salicilaţilor (tabel V.4). Corecţia tulburărilor acido-bazice se va face la toţi pacienţii cu salicemie de peste 35 mg/dl.

Tabel V.4. Tratamentul în intoxicaţia acută cu salicilaţi (după [18, 21, 22, 31, 32])

Stabilizare		Decontaminare	
1. rehidratarea;	- soluţie glucoză şi salină, în cantităţi ce asigură un debit urinar de 100-200 ml/oră.	**1. epurarea toxicului până la absorbţie;**	- emeza, în primele 60 minute de la ingestie; - cărbune activat 1 g/kg administrat repetat, adsoarbe eficient salicilaţii; - laxative – polietilenglicol 2 l/oră; - clisme evacuatorii la cei care au ingerat preparate retard.
2. corectarea deficitelor electrolitice;	- pentru corecţia hipopotasemiei se calculează după formula: greutatea corporală x 0,2 x nr. mEq/l necesari; - la potasemie < 2,5 mEq/l se administrează 10-20 mEq/oră.		
3. corecţia acidozei;	- 1-2 mEq/ kg bicarbonat de sodiu.	**2. epurarea toxicului după absorbţie;**	- alcalinizarea urinii până la un pH urinar de 8-8,5 creşte eliminarea salicilaţilor prin captarea lor în tubii renali: $NaHCO_3$ 1-2 mEq/kg în bolus, apoi p.i.v. cu 1000 ml G5% cu $NaHCO_3$ 100-150 mEq/l şi KCl 20-40 mEq/l. - hemodializa indicată la o salicemie de 100-120 mg% sau în caz de convulsii. - hemoperfuzie.
4. edemul pulmonar necardiogenic;	- oxigen; - intubaţie şi ventilaţie cu presiune expiratorie pozitivă.		
5. tetania hipocalcemică;	- gluconat de calciu 5-10 ml i.v.		
6. hipoglicemia cerebrală;	- la toţi pacienţii deprimaţi se administrează 50 ml glucoză 50% sau 1 ml/kg, chiar dacă glicemia serică este normală.	**3. tratament de susţinere**	- aceleaşi măsuri ca la stabilizare; - monitorizarea funcţiilor perturbate.
7. convulsiile;	- simptomatic: Diazepam 5-10 mg i.v. - eliminarea salicilaţilor prin hemodializă.	**4. combaterea tulburărilor de coagulare**	- vitamină K 2,5-5 mg i.v. /zi
8. leziunile gastrice	- misoprostol, alcaline, sucralfat protejează mucoasa gastrică prin scăderea retrodifuziunii H^+; - Omeprazol sau anti-H_2	**5. combaterea hiperpirexiei**	- împachetări, gheaţă, temperatură ambiantă scăzută.

Glicemia trebuie monitorizată atent. O hiperglicemie iniţială este urmată de hipoglicemie, care va agrava fenomenele neurologice ale acestor bolnavi. De notat că glicemia tisulară poate fi mai mică decât cea plasmatică. [28]

Avantajele hemodializei la aceşti pacienţi sunt următoarele:

- creşte clearance-ul de eliminare al salicilaţilor;
- corectează atât dezechilibrele hidroelectrolitice, cât şi pe cele acidobazice.

Hemodializa va fi indicată la toţi pacienţii cu manifestări severe ale intoxicaţiei (simptome neurologice persistente, edem pulmonar, insuficienţă renală), acidoză profundă refractară (deteriorare progrsivă în ciuda tratamentului conservator i.v. cu

Scanned with OKEN Scanner

$NaHCO_3$), pacienţi comatoşi sau cu manifestări de encafalopatie şi toxicitate cardiacă severă şi la pacienţii cu salicemii de peste 100 mg/dl în intoxicaţia acută sau 40-50 mg/dl în intoxicaţiile cronice.

Dializa peritoneală nu este la fel de eficientă ca hemodializa şi se va utiliza doar când aceasta din urmă nu este disponibilă. În acest caz, lichidul dializabil introdus intraperitoneal trebuie să conţină 5 % albumină, pentru a mări eliminarea salicilaţilor prin legare de proteine.

În cazul ingestiilor accidentale, cu doze < 150 mg/kg, pacienţii fără semne de intoxicaţie se vor putea externa după un interval de urmărire de 24 ore de la ingestie. [4, 5, 8, 11, 12, 15]

V.5. Cercetări proprii. Studiul hipoglicemiei în intoxicaţia acută cu salicilaţi

Un studiu retrospectiv asupra a 1418 cazuri de hipoglicemie indusă medicamentos evidenţiază faptul că cele mai frecvente sunt cele produse de sulfonilureice, singure sau în asociere cu un al doilea agent cu potenţial hipoglicemiant (63% din total). Pe locul doi se situează alcoolul, Propranololul şi salicilaţii, fie singure, fie asociate cu un alt agent hipoglicemiant (19%). Factorii de risc pentru apariţia hipoglicemiei drog-induse au fost reprezentaţi de aportul alimentar redus, vârsta, bolile hepatice şi renale şi combinaţii între acestea. [23] Hipoglicemia indusă toxic continuă să fie aşa de frecventă, încât orice pacient inconştient trebuie să fie considerat hipoglicemic până la aflarea rezultatului glicemiei. [22]

Studiul efectuat de noi a avut ca obiectiv evidenţierea hipoglicemiei ce poate să apară în intoxicaţia acută cu salicilaţi, identificarea factorilor de risc pentru hipoglicemie a pacienţilor cu această intoxicaţie şi a consecinţelor practice care pot optimiza tratamentul acestor bolnavi.

În perioada ianuarie 2001 - decembrie 2002 s-a efectuat un studiu clinic prospectiv pe 55 pacienţi nediabetici, cu intoxicaţie acută cu salicilaţi care au fost internaţi în Clinica Medicală şi secţia ATI a Spitalului Clinic de Urgenţe Iaşi. La aceşti pacienţi s-a urmărit evidenţierea semnelor clinice de hipoglicemie (semne de neuroglicopenie şi de activitate simpatoadrenergică) asociate tabloului clinic de intoxicaţie acută specific salicilaţilor. La toţi aceşti pacienţi s-au recoltat probe biochimice şi un examen toxicologic, care au fost urmărite în dinamică. La toţi pacienţii internaţi s-a efectuat un test de toleranţă la glucoză orală (TTGO) prelungit la 6 ore, pentru a urmări curba glicemiilor provocate. Au fost excluşi din studiu pacienţii care nu au cooperat pentru efectuarea TTGO şi cei care au prezentat de la început hipoglicemie de altă cauză decât cea toxică (endocrinologică, funcţională etc.). Bolnavii care au avut asociate şi alte leziuni ce au impus spitalizarea lor într-un alt serviciu, deoarece acestea primau ca gravitate faţă de intoxicaţia acută exogenă, au fost de asemenea excluşi din acest studiu. Ponderea intoxicaţiei acute cu salicilaţi a reprezentat 7,19% din totalul intoxicaţilor acute exogene urmărite pe periaoda desfăşurării studiului.

Scanned with OKEN Scanner

Verificarea semnificaţiei diferenţelor constatate s-a realizat cu testul "t" Student (pentru compararea valorilor medii sau a procentelor) şi cu testul $\chi 2$ (pentru compararea frecvenţelor sau testarea ipotezelor). S-au reţinut acele diferenţe sau confirmări de ipoteze care s-au dovedit a fi semnificative cu o siguranţă mai mare de 95% ($p< 0,05$).

Lotul de pacienţi internaţi pentru intoxicaţii cu salicilaţi a fost de 55 pacienţi (15 bărbaţi şi 40 femei), 21 proveniţi din mediul rural şi 34 din mediul urban, cu vârste în grupa 16-19 ani (17 cazuri) 20-29 ani (26 cazuri) şi 30-39 ani (12 cazuri). Cantitatea de salicilaţi ingerată a fost de pînă la 10 g acid acetilsalicilic în 46 cazuri şi de peste 20 g la 9 pacienţi. La toţi pacienţii s-a efectuat un examen toxicologic calitativ, care a evidenţiat prezenţa salicilaţilor.

Valorile glicemice înregistrate la TTGO prelungit la 6 ore s-au înscris într-o curbă normală – 36 cazuri (65,45%), curbă normală cu hipoglicemie tardivă – 17 cazuri (30,9%) şi curbă de tip diabetic – 2 cazuri (fig.V.4).

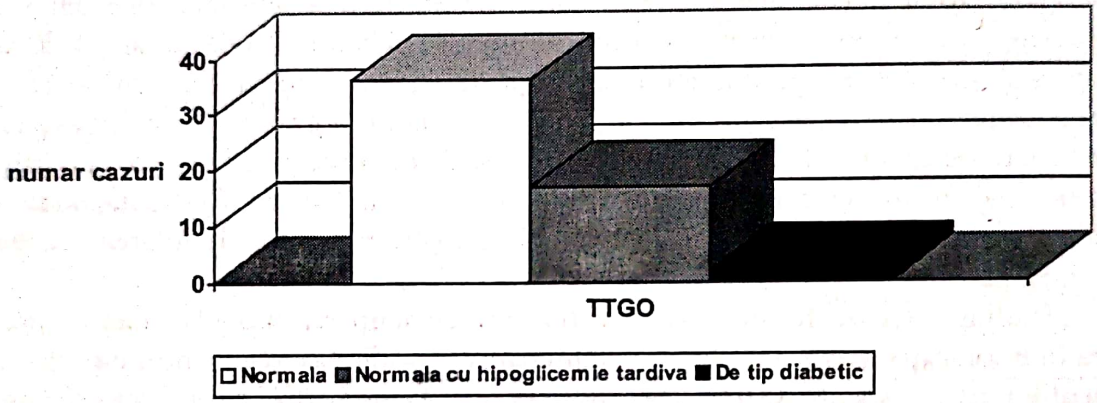


Fig.V.4. Frecvenţa tipurilor de curbe TTGO în intoxicaţia acută cu salicilaţi

Evoluţia pacienţilor a fost favorabilă sub tratament, nefiind înregistrate alte complicaţii sau deces.

V.5.1. Concluziile studiului

Numărul pacienţilor la care s-au înregistrat curbe hipoglicemice (17 cazuri) a fost semnificativ mai mare decât a celor cu curbe de tip diabetic (2 cazuri, $p= 0,03$). Nu apar diferenţe semnificative de frecvenţă a curbelor TTGO în funcţie de sex. Din compararea frecvenţei diferitelor curbe TTGO pe grupe de vârstă, am constatat următoarele: curbele de tip hipoglicemic apar semnificativ mai frecvent (41,67%) la vârste foarte tinere, între 16-19 ani, comparativ cu vârstele între 30-39 ani (7,69%, $p = 0,02$); curbele de tip diabetic apar semnificativ mai frecvent la vârste între 20-29 ani (23,26%) comparativ cu cele sub 20 de ani (0%, $p = 0,03$).

La lotul de pacienţi internaţi pentru intoxicaţii cu salicilaţi, frecvenţa curbelor normale este semnificativ mai mare la pacienţii din mediul rural faţă de cei din mediul urban ($p = 0,01$).

Scanned with OKEN Scanner

Frecvenţa hipoglicemiilor este semnificativ mai mare la formele clinice uşoare şi medii (în procente similare 40% şi respectiv 41,18%), comparativ cu formele clinice grave (0%, p = 0,0000 şi respectiv 0,0001).

Hipoglicemia din intoxicaţia cu salicilaţi poate fi severă şi apare relativ târziu în evoluţia intoxicaţiei acute. Hipoglicemia, evidenţiată în studiul nostru prin TTGO prelungit la 6 ore, s-a înregistrat la 30,9% din pacienţi, 65,45% din cazuri au avut curbe TTGO normale, doar 3,65% din pacienţi având curbe de tip diabetic. Hipoglicemia nu a fost prezentă la internare, ci s-a înregistrat în evoluţie, la efectuarea TTGO în condiţii de intoxicaţie acută, la 3-4 ore de la administrarea glucozei, ceea ce a impus urmărirea atentă clinică şi biologică pentru a surprinde şi trata fenomenul.

Majoritatea cazurilor de intoxicaţii acute exogene voluntare cu salicilaţi se înregistrează la femei şi vârstele tinere (16-29 ani). Rezultatele studiului evidenţiază o creştere a numărului de intoxicaţii acute exogene la pacienţii ce provin din mediul urban, faţă de mediul rural, acest lucru fiind consecinţa accesului mai uşor la diverse medicamente sau toxice.

Studiul efectuat a folosit pentru prima dată TTGO prelungit la 6 ore pentru diagnosticul hipoglicemiilor toxic-induse din intoxicaţia acută cu salicilaţi. Curbele TTGO de tip hipoglicemic apar semnificativ mai frecvent la vârste foarte tinere, sub 20 de ani, comparativ cu vârstele peste 30 ani. Frecvenţa hipoglicemiilor este semnificativ mai mare la formele clinice uşoare şi medii de intoxicaţie, comparativ cu formele clinice grave.

Este necesară supravegherea atentă a pacienţilor cu intoxicaţie acută cu salicilaţi mai multe ore după internare, pentru a surprinde şi trata hipoglicemiile ce apar mai târziu în evoluţie (la 3, 4 sau 5 ore după internare). [13, 14]

V.6. Sindromul Reye produs de salicilaţi

Sindromul encefalopatiei acute non-inflamatorii cu insuficienţă hepatică a fost descris ca entitate distinctă în 1963 de R.D.K. Reye, în Australia şi câteva luni mai târziu, de G.M. Johnson în Statele Unite. [33]

Aceste afecţiuni se caracterizează prin:

- Hiperamoniemie;
- Hipoglicemie;
- Steatoză microveziculară;
- Encefalopatie.

V.6.1.Rapel etiopatogenic

Aspirina, acizii valproic, adipic, benzoic, izovaleric, 3-mercaptopropionic şi 4-pentenoic sunt implicaţi în patogeneza sindromului Reye, bolii emetizante jamaicane şi alte afecţiuni înrudite toxic-induse. Aceste afecţiuni se caracterizează prin hiperamoniemie, hipoglicemie, steatoză microveziculară şi encefalopatie. [29] Un efect similar îl are şi un anxiolitic non-benzodiazepinic, Panadiplon, care a demonstrat efecte hepatotoxice la pacienţi voluntari, iar experimental s-a dovedit că produce hipoglicemie de gravitate medie în a 12-a zi de tratament şi steatoză microveziculară la animalele de experienţă. [30]

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul Reye, rar întâlnit, poate apare la copiii mici, după un episod pseudo-gripal. [7] Afecţiunea se mai numeşte "encefalopatia şi degenerarea grasă a viscerelor". Hipoglicemia face parte în 50% din cazuri din tabloul clinic. [16] Prognosticul este în general fatal. În S.U.A., incidenţa sindromului Reye a diminuat după ce salicilaţii nu au mai fost utilizaţi în pediatrie. [7]

Etiologic afecţiunea pare a fi dată de o tulburare metabolică multiplă declanşată de substanţe toxice (salicilaţi etc.) sau de diferite infecţii virale (în special virusul gripal B). Pentru acest motiv a fost interpretată ca o variantă a "bolii vărsăturilor jamaicane"(intoxicaţia hipoglicinică).

În sindromul Reye mitocondriile sunt anormale din punct de vedere morfologic şi activităţile unor enzime mitocondriale sunt diminuate. S-a sugerat că sindromul Reye este răspunsul metabolic la un defect mitocondrial global. [7] Studii experimentale au demonstrat că salicilaţii şi celelalte substanţe implicate în apariţia acestui sindrom induc translaţia permeabilităţii mitocondriale (mitochondrial permeability translation - MPT), prin deschiderea unui por cu înaltă conductanţă, ciclosporin-sensibil, în membrana internă mitocondrială, cauzând balonizare, depolarizare şi decuplare a fosforilării oxidative. Inducerea MPT este un mecanism fiziopatologic obişnuit ce produce injuria mitocondrială în sindromul Reye şi afecţiunile înrudite. [29] Apariţia acestui sindrom s-ar datora inhibării beta-oxidării mitocondriale de către medicament. [10] Substratul metabolic îl reprezintă alterarea căii oxidative mitocondriale cu depresia oxidării AGL, scăderea sintezei apoproteinelor-VLDL, reducerea enzimelor ciclului Krebs sau depresia sistemului carnitinei (ca în ficatul gras acut de sarcină). Se acumulează aminoacizi ca glutamina, lisina şi alanina, precum şi amoniacul şi AGL. [6]

V.6.2. Aspecte morfopatologice

La examenul anatomopatologic se constată o degenerare grasă a muşchilor şi a organelor care conţin muşchi. [16] Steatoza microveziculară extinsă reprezintă substratul morfologic al insuficienţei hepatice acute în cadrul sindromului Reye, după administrarea de doze mari de tetraciclină mai ales i.v. (în special în cursul sarcinii), tratament cu acid valproic sau cu unele antiinflamatoare nesteroidice (pirprofen). [10] În hepatocite se acumulează alte tipuri de grăsimi decât trigliceridele (AGL, colesterol, fosfolipide) sub formă de picături mici în lizozomii secundari, fără fuzionarea acestora. Aspectul hepatocitelor este spumos, cu nucleul situat central, fiind afectate zonele 1 sau 3. Inflamaţia este discretă şi ocazional poate apare colestaza centrizonală, iar necroza poate fi minimă, mai ales în zona 1 acinară, sau dimpotrivă masivă. Pot coexista acumulări lipidice în tubii renali şi ocazional în miocard, creier şi pancreas. La microscopia electronică se evidenţiază anomalii mitocondriale. [6, 7, 26]

V.6.3.Diagnosticul şi tratamentul sindromului Reye

Clinic, boala se manifestă prin greaţă, vărsături recurente severe, febră, alterarea stării de conştienţă până la comă şi convulsii. [16] Bolnavul prezintă sindrom hemoragipar, hipotensiune arterială, hipoglicemie şi poate avea asociat insuficienţă renală, lezare pancreatică. Coma poate surveni prin hiperamoniemie, hipoglicemie sau edem cerebral. [6]

Scanned with OKEN Scanner

Biochimic se constată creşterea moderată a transaminazelor, a bilirubinei, prelungirea timpului de protrombină. [10] Când hipoglicemia este prezentă, insulinemia este scăzută, iar hormonul de creştere crescut. Glucagonul exogen nu creşte glicemia, iar prin biopsia hepatică se poate pune în evidenţă absenţa sau scăderea marcată a depozitelor glicogenice. Se pot pune în evidenţă modificări importante în concentraţia plasmatică a unor aminoacizi. [16]

Criteriile de diagnostic sunt:

⇒ Encefalopatie acută non-inflamatorie, cu alterarea stării de conştienţă;

⇒ Disfuncţie hepatică, cu biopsie care arată modificări steatozice sau creşteri de peste 3 ori valorile normale ale transaminazelor şi/sau amoniacului;

⇒ Nu există o altă cauză a edemului cerebral sau a afectării hepatice;

⇒ Examenul LCR cu 8 sau < 8 leucocite/mm^3;

⇒ Biopsia cerebrală ce demonstrează edem cerebral fără inflamaţie perivasculară sau meningeală. [33]

Tulburarea nu are tratament specific. Perfuziile cu glucoză au o utilitate de moment. [16] Terapia este suportivă, de corecţie a anomaliilor metabolice, hipoglicemiei, hiperamoniemiei şi prevenirea sau controlul edemului cerebral. Evoluţia este uneori fatală, chiar în absenţa necrozei hepatice. [10]

BIBLIOGRAFIE

1. Brubacher J.R., Hoffman R.S. – Salicylism from topical salicylates: review of the literature. J Toxicol Clin Toxicol, 34(4): 431-6, 1996.
2. Buck M.L., Grebe T.A., Bond G.R. – Toxic reaction to salicylate in a newborn infant: similarities to neonatal sepsis, J. Pediatr., 122(6): 955-8, 1993.
3. Buck M.L., Grebe T.A., Bond G.R. – Toxic reaction to salicylate in a newborn infant: similarities to neonatal sepsis, J. Pediatr, 122(6): 955-8, 1993.
4. Curry S.C. – Salicylates, in Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 4th edition, 1996.
5. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. – Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd Edition, Williams & Wilkins, p.305-405, 1799-1832, 1997.
6. Georgescu M. – Bolile ficatului, Ed. Aius,1996.
7. Gherasim L. – Medicină internă. Bolile digestive hepatice şi pancreatice, vol.3, Ed. Medicală, 1999.
8. Goodenberger D. – Medical Emergencies, in The Washington Manual of Medical Therapeutics, 30th Ed., Editors Shubhada N.A., Kellie Flood, Subramanian Paranjohti, Lippincott Williams&Wilkins, p.544-572, 2001.
9. Goodman&Gilman's – The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, 1996.
10. Grigorescu M., Pascu O. – Tratat de gastroenterologie clinică, vol.2, Ed. Tehnică, 1997.
11. Kennedy H.J. – Emergencies in Clinical Medicine, Blackwell Scientific Publications, 1985.

Scanned with OKEN Scanner

12. Kreplick L.W. – Toxicity, Salicilate from Emergency Medicine/Toxicology, eMedicine Journal, vol.2, nr.6, sect. 1-10, 2001.
13. Lionte Cătălina – Hipoglicemia în intoxicaţii acute exogene cu răsunet hepatic, Teză de doctorat, U.M.F. Iaşi, 2002.
14. Lionte Cătălina, Hurjui J., Petriş O., Bologa Cristina, Frasin M. – Hipoglicemia în intoxicaţiile acute cu salicilaţi. Rev Med Chir Soc Med Nat Iaşi, vol.107, nr.1, Supl. 1, 287-291, 2003.
15. Meredith T.J., Vale J.A., Proudfoot A.T. – Poisoning caused by analgesic drugs. In: Oxford Textbook of Medicine, Eds.Weatherall D.J., Ledingham J.G.G., Warrell D.A., 3rd edition, Oxford:OUP, 1996.
16. Mincu I., Ionescu-Târgovişte C. – Hipoglicemiile, Edit. Medicală, 1990.
17. Mogoş Ghe., Sitcai N. – Toxicologie clinică. Fiziopatologie, diagnostic, tratament, vol.1, Ed. Medicală, 1988.
18. Mogoş Ghe. – Intoxicaţiile acute, diagnostic, tratament, Ed. Medicală, 1981.
19. Mogoş V.T. – Mică enciclopedie de urgenţe metabolice, Edit. Enciclopedică, 1991.
20. Rocio Pena-Alonso Y., Montoya-Cabrera M.A., Bustos-Cordoba E., Marroquin-Yanez L., Olivar-Lopez V. – Aspirin intoxication in a child associated with miocardial necrosis: is this a drug-related lesion? Pediatr Dev Pathol, Jun 6 [Epub ahead of print] PMID: 12784136 [PubMed - as supplied by publisher], 2003.
21. Ruskosky D., Schauben J., Kunisaki T. – Urinary Alkalinization Compared to Multidose Activated Charcoal for the Enhancement of Salicylate Elimination. Jacksonville Medicine, 6, July, 1998.
22. Schmidt P., Caraccio T.R., Mofenson H.C. – The mortality rate of salicylate poisoning, J Toxicol Clin Toxicol, 36(6), 639, 1998.
23. Seltzer H.S. – Drug-induced hypoglycemia. A review of 1418 cases. Endocrinol Metab Clin North Am, 1989,18(1), 163-83.
24. Seltzer H.S. - Drug-induced hypoglycemia: A review based on 473 cases, Diabetes; 21: 955-966, 1972.
25. Sepulveda S., Sauvageon X., Jedrec J.P., Salamagne J.C., Richter F., Fuilla C., Tabuteau B., Julien H. – Ghid practic de medicină de urgenţă prespitalicească, versiunea în limba română sub egida Societăţii de Medicină de Urgenţă şi Catastrofă din România, Ed. LIBRA, p.227-293, 1995.
26. Sherlock S., Dooley J. – Diseases of the Liver and Biliary System, 9th Edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford,1993.
27. Thisted B, Krantz T, Strom J, et al: Acute salicylate self-poisoning in 177 consecutive patients treated in ICU. Acta Anaesthesiol Scand, 31:312, 1987.
28. Tintinalli J.E., Ruiz E., Krome R.L. – Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 4th edition, 1996.
29. Trost L.C., Lemasters J.J. – The mitochondrial permeability transition: a new pathophysiological mechanism for Reye's syndrome and toxic liver injury, J. Pharmacol.Exp.Ther., 278: 3, 1000-5, 1996.
30. Ulrich R.G., Bacon J.A., Brastetter D.G., Cramer C.T., Funk G.M., Hunt C.E., Petrella D.K., Sun E.L. – Induction of a hepatic toxic syndrome in the Dutch-belted rabbit by a quinoxalinone anxiolytic. Toxicology, 98: 1-3, 187-98, 1995.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VI. HIPOGLICEMIA ÎN INTOXICAȚIA CU BETA-BLOCANTE

De la introducerea beta-blocantelor în practica terapeutică curentă, utilizarea lor s-a extins, cuprinzând noi indicaţii terapeutice (antiaritmice, antianginoase, antihipertensive, în tireotoxicoză, sindromul hiperkinetic cardiac, cardiomiopatia hipertrofică, tremorul esenţial, migrenă, sindrom de sevraj, glaucom etc.), de unde disponibilitatea lor şi implicit incidenţa mai mare a intoxicaţiilor acute cu aceşti compuşi. [17]

Proprietăţile beta-blocantelor neselective de a creşte frecvenţa şi severitatea hipoglicemiilor a fost recunoscută pentru pacienţii diabetici, la scurt timp de la introducerea lor în practică. Deşi ele se întâlnesc mai frecvent la diabetici, pot apare şi în absenţa diabetului, în special la copii. La adulţi, hipoglicemia indusă de Propranolol a fost înregistrată în diverse situaţii clinice precum infarctul de miocard, sindromul post-gastrectomie, insuficienţa renală cronică aflată sub hemodializă, intoxicaţiile acute etc. [10]

Sunt relatări în literatură care descriu hipoglicemia ca efect secundar şi după beta-blocante cardioselective, precum atenolol.[13]

Intoxicaţiile acute voluntare cu beta-blocante selective (ex. nebivolol) se însoţesc de hipoglicemie doar dacă survin la pacienţi diabetici, ceea ce ar sugera că nu beta-blocantul selectiv ar fi responsabil de apariţia acesteia.[6]

VI.1. Frecvenţa intoxicaţiei cu beta-blocante în practică

Un studiu retrospectiv personal desfăşurat pe o perioadă de 10 ani asupra intoxicaţiilor acute exogene înregistrate la Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgenţe Iaşi a demonstrat cu intoxicaţiile cu beta-blocante au reprezentat un segment de 6% (912 pacienţi) din totalul de 15497 cazuri înregistrate. Repartiţia acestor cazuri pe grupe de vârstă şi sexe evidenţiază o preponderenţă netă a intoxicaţiei la vârstele tinere, în special grupa de vârstă 20-29 ani şi la sexul feminin (fig.1). De asemenea, s-a constatat creşterea numerică a acestor intoxicaţii şi a formelor clinice grave de-a lungul perioadei celor 10 ani de studiu.

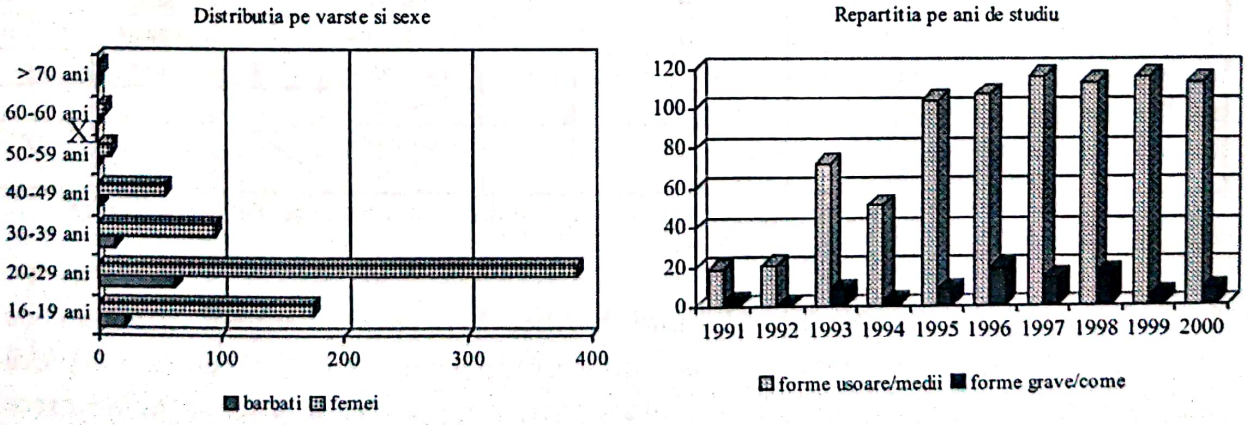


Fig.VI.1. Distribuţia intoxicaţiilor cu betablocante pe grupe de vârstă şi sexe (stânga), de-a lungul perioadei studiate (dreapta).[8]

VI.2. Rapel fiziopatologic

Hipoglicemiile induse de Propranolol la nediabetici sunt de cele mai multe ori hipoglicemii à jeun. De multe ori ele sunt asimptomatice datorită absenţei reacţiei alertatoare adrenergice, blocată de acţiunea substanţei. Lipsesc tahicardia, foamea şi anxietatea. Dimpotrivă, transpiraţia este frecventă, nefiind afectată de blocada beta. [10]

VI.2.1.Date despre toxic

Agenţii beta-blocanţi se împart în 2 mari categorii: cei care blochează selectiv receptorii β_1, numiţi şi cardioselectivi şi cei neselectivi (tabel VI.1), care inhibă atât receptorii β_1 cât şi β_2. Aceştia din urmă sunt cei care produc hipoglicemii.[10]

Tabel VI.1. Clasificarea beta-blocantelor (după [2, 7, 14, 17])

		Cardio-selectivitate	Efect stabilizant de membrană	ASI	DCI	T ½ (ore)	Elimi-nare	Doză toxică/le tală
Generaţia I	Grup 1.	-	+	+	Oxprenolol	2	ficat, rinichi	4,5 g;
	Grup 2.	-	+	-	Propranolol	1-6	ficat;	> 4 g;
		-	+	+	Alprenolol	2,5	ficat	12,8 g;
		-	+	-	Nadolol	20-24	rinichi	> 4 g
	Grup 3.	-	-	+	Pindolol	4	ficat, rinichi	
	Grup 4.	-	-	-	Sotalol	15-17	rinichi	
		-	-	-	Timolol	4-5	ficat, rinichi	
Generaţia a II-a	Grup 1.	+	+	+	Acebutolol	8-12	ficat, rinichi	9 g
	Grup 2.	+	+	-	-			
	Grup 3.	+	-	+	Practolol	Abandonat datorită efectelor adverse grave		
	Grup 4.	+	-	-	Atenolol	6-9	rinichi	> 6,5 g
		+	+	-	Metoprolol	3	ficat	7,5-50 g
		++	-	-	Bisoprolol	11	rinichi	>140 mg
Generaţia a III-a	β – blocant neselectiv şi α1 – blocant		-	-	Labetalol	3-4	ficat	> 7 g
					Carvedilol			
	β1 – blocante şi vasodilatatoare:		-	-	Nebivolol.	12-24	rinichi	> 1 g

+ = efect prezent; - = efect absent; ASI = acţiune simpatomimetică intrinsecă; DCI = denumire comună internaţională; T ½ = timp de înjumătăţire.

Prima generaţie de beta-blocante blochează neselectiv ambele subtipuri de receptori (β_1 şi β_2). Generaţia a doua sunt blocanţi relativ selectivi pentru receptorii β_1. Generaţia a treia au proprietăţi vasodilatatoare, în special datorită activităţii intrinsece de tip β_2 adrenergice (activitate agonistă parţială). [17]

Scanned with OKEN Scanner

VI.2.2. Metabolism, mecanisme toxodinamice ale β-blocantelor.

Se ştie că fiecare din cele două clase alfa şi beta de receptori adrenergici posedă două subclase: 1 şi 2. Receptorii β_1 sunt în primul rând joncţionali, ei se găsesc la nivelul cordului (efect cronotrop şi inotrop pozitiv) şi în ţesutul adipos (efect lipolitic). Neurotransmiţătorul receptorilor β_1 este noradrenalina.

Absorbţia, distribuţia, biotransformarea, eliminarea şi toxicitatea beta-blocantelor diferă de la un produs la altul. Comportarea farmacocinetică a blocantelor beta-adrenergice este dependentă în mare parte de solubilitatea în grăsimi. [11] Beta-blocantele cu liposolubilitate ridicată (propranolol, alprenolol, metoprolol şi oxprenolol) sunt metabolizate în proporţie mai mare, îndeosebi la nivelul ficatului. Ele au o biodisponibilitate redusă când se administrează oral (diferenţă mare între doza activă oral şi cea injectată) şi prezintă variaţii individuale mari ale concentraţiei plasmatice (de 10-20 ori pentru propranolol şi alprenolol, de 6-7 ori pentru metoprolol şi oxprenolol). Compuşii slab liposolubili (hidrosolubili) sunt puţin metabolizaţi, eliminându-se în proporţie mare prin urină (tabel VI.1), în formă neschimbată. Biodisponibilitatea lor este mare, iar concentraţiile plasmatice prezintă variaţii individuale relativ mici, de cel mult 2-4 ori. [14]

Absorbţia beta-blocantelor de la nivelul tractului gastro-intestinal depinde de tipul beta-blocantului (fiind tardivă în cazul preparatelor cu eliberare prelungită), de coingestia altor toxice (alcool, antidepresive, neuroleptice) şi este cuprinsă între 30 minute - 6 ore. În funcţie de hidro- sau liposolubilitatea lor, beta-blocantele se pot elimina renal nemodificate, aşa cum se întâmplă în cazul celor hidrosolubile, sau sunt metabolizate şi eliminate hepatic, ca în cazul celor liposolubile.

Propranololul este aproape complet absorbit după administrarea orală. Majoritatea substanţei este metabolizată de către ficat în timpul primului pasaj prin circulaţia portală, ajungând în circulaţia sistemică doar aproxicmativ 25% din cantitatea absorbită. Gradul de extracţie hepatică a Propranololului scade odată cu creşterea dozei. Biodisponibilitatea Propranololului creşte odată cu ingestia concomitentă a alimentelor. 90% din medicamentul aflat în circulaţie este legat de proteinele plasmatice. Este metabolizat excesiv şi majoritatea metaboliţilor apar în urină. Un produs al metabolismului hepatic este 4-hidroxipropranololul, care are o oarecare activitate beta-blocantă. [5]

Marginea de siguranţă între doza terapeutică şi cea toxică este foarte mare pentru majoritatea beta-blocantelor, iar toleranţa individuală este variabilă. Astfel, unii bolnavi au tolerat doze terapeutice până la 4 g de Propranolol pe zi şi doze foarte mari, în scop de suicid. Dimpotrivă, la bolnavi cu insuficienţă cardiacă, doze mici de Propranolol pot fi urmate de colaps.

În doze mari, unele beta-blocante (acebutolol, alprenolol, oxprenolol, propranolol) au proprietăţi asemănătoare cu chinidina în ce priveşte efectul stabilizant de membrană, alături de cel blocant beta-adrenergic, determinând prelungirea QRS şi tulburări de conducere, precum şi apariţia convulsiilor. [11]

Acţiunea unor beta-blocante cardioselective asupra receptorilor beta presinaptici activează mecanismele de feed-back negativ exercitate de noradrenalină asupra propriei sale eliberări (asupra alfa 2 receptorilor presinsaptici) din terminaţiile adrenergice. Aceasta poate explica parţial colapsul circulator produs de aceşti compuşi.

Scanned with OKEN Scanner

VI.2.3. Mecanismul hipoglicemiei produsă de beta-blocante

Mecanismul hipoglicemiant al beta-blocantelor trebuie înţeles în contextul multiplelor acţiuni mediate de receptorii adrenergici. Receptorii β_2 sunt extrajoncţionali. Ei se întâlnesc la nivelul vaselor (mediază vasodilataţia în muşchi şi viscere), în regiunile distale ale bronhiilor (produc bronhodilataţia) şi în musculatura uterină (produc relaxarea). Ei joacă rol important în metabolismul glucozei pe mai multe căi (fig.VI.2.):

- Stimulează secreţia de insulină (contrar acţiunii stimulării α care o inhibă);
- Stimulează secreţia de glucagon;
- Activează glicogenoliza musculară şi hepatică (activată şi de receptorii α–adrenergici);
- Inhibă utilizarea periferică a glucozei, în special în muşchi.[10]

Blocarea receptorilor beta 2 adrenergici se soldează cu bronhoconstricţie şi hipoglicemie profundă (blocarea lipolizei, glicogenolizei şi gluconeogenezei). În plus, consumul de oxigen şi termogeneza diminuă marcat.

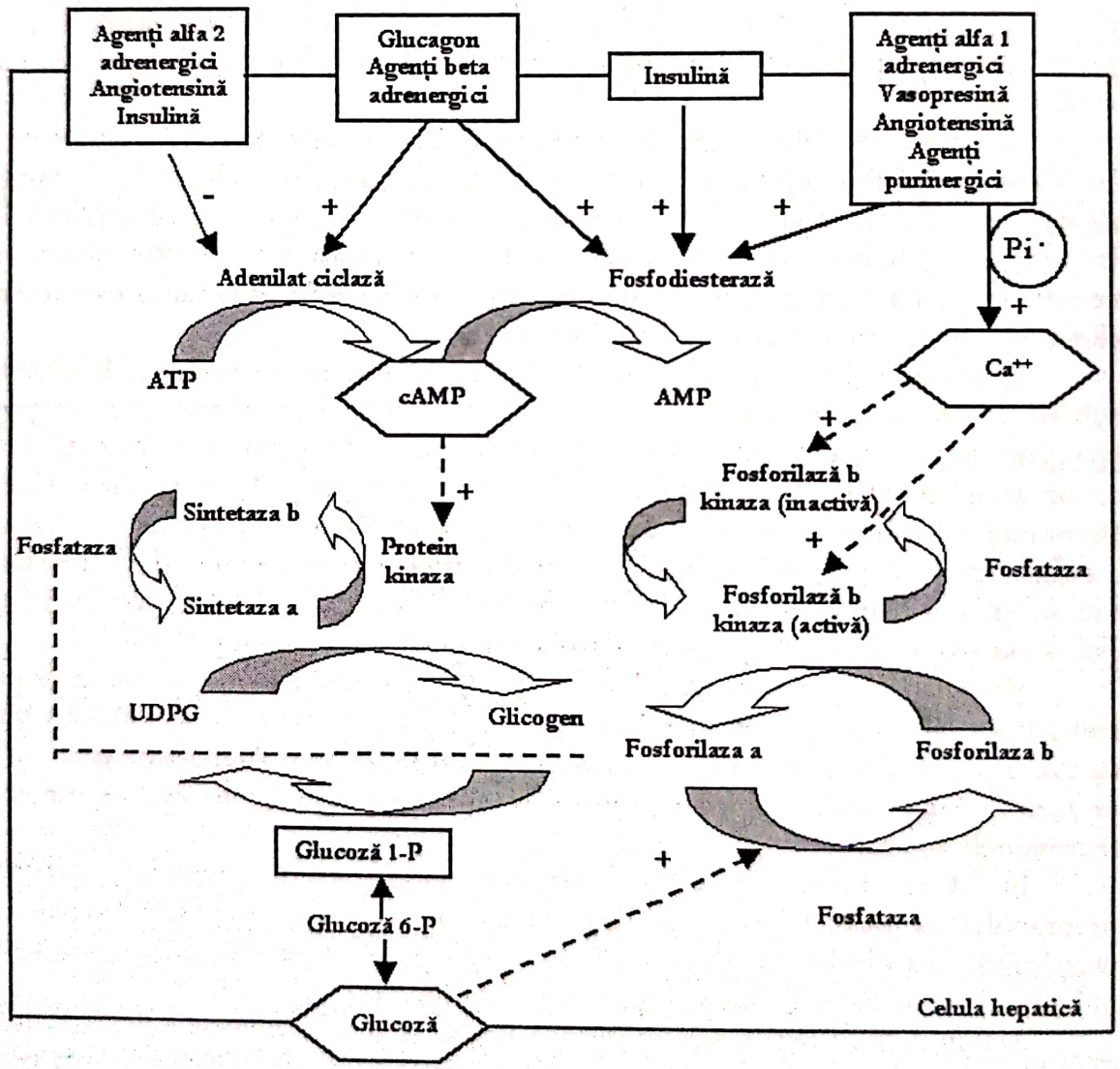


Fig.VI.2. Căile prin care blocarea receptorilor β – adrenergici influenţează contrareglarea hipoglicemiei [10]

Scanned with OKEN Scanner

La persoanele normale, secreţia pancreatică de insulină este stimulată de receptorii beta şi blocată de receptorii alfa, în timp ce secreţia de glucagon este stimulată de receptorii beta şi în particular de β_2.

Astfel, blocarea receptorilor β la nivelul pancreasului va contribui la frânarea insulino-secreţiei endogene dar mai ales va scădea riposta glucagonului. Stimularea adrenergică indusă de hipoglicemie exercită efectele sale metabolice la nivelul ficatului, muşchiului şi ţesutului adipos. Glicogenoliza hepatică este stimulată de receptorii β_2, iar la om şi de receptorii α. Utilizarea periferică a glucozei de către muşchi este inhibată de stimularea receptorilor β– adrenergici în timp ce glicogenoliza musculară este activată de stimularea receptorilor β_2, ducând la formarea de lactat.

La nivelul ţesutului adipos, lipoliza este stimulată de activarea receptorilor adrenergici, atât β_1 cât şi α_2 şi duce la eliberarea de AGL şi glicerol. Lactatul şi glicerolul reprezintă o sursă importantă de substrat pentru gluconeogeneză la nivel hepatic. Astfel, teoretic, blocarea receptorilor β– adrenergici, în special a celor β_2, va duce la o producţie mai mică de glucoză în ficat (scăderea glicogenolizei şi a gluconeogenezei) şi la o mai mică frânare a utilizării periferice a glucozei, doi factori susceptibili a agrava şi prelungi o hipoglicemie.[10]

În intoxicaţia cu beta-blocante, coma însoţită de convulsii este specifică beta-blocantelor liposolubile, de tipul propranololului şi poate fi determinată de unul sau mai multe mecanisme: hipoxie celulară ca urmare a scăderii debitului cardiac; efect toxic direct asupra sistemului nervos central determinat de blocarea canalelor de sodiu; hipoglicemie prin inhibarea gliconenolizei.[17]

VI.3. Diagnostic clinic în intoxicaţia cu beta-blocante

Toxicitatea beta-blocantelor se exprimă prin tulburări cardiovasculare, respiratorii, hipoglicemie şi mai rar prin tulburări digestive şi nervoase (tabel VI.2).

Tabel VI.2. Manifestările clinice în intoxicaţia acută cu beta-blocante (după [11, 13, 15, 16, 17])

1. Cardiovasculare:	• bradicardie sinusală; hipotensiune; • prelungirea conducerii atrioventriculare, bloc de ramură; asistolie; • tahicardie sinusală (Practolol, Pindolol, Sotalol); • şoc cardiogen; insuficienţă cardiacă congestivă;
2. SNC:	• delir, halucinaţii; psihoză; • convulsii, comă;
3. Respiratorii:	• bronhospasm (rar); • edem pulmonar acut (cardiogen); stop respirator (Propranolol – prin efect central);
4. Metabolice:	• hipoglicemie;
5. Alte simptome:	• cianoză, midriază;

Scanned with OKEN Scanner

La un pacient comatos cu sau fără convulsii, fără date anamnestice de supradozaj de droguri, bradicardia, hipotensiunea arterială, hipotermia şi hipoglicemia trebuie să ridice imediat suspiciunea unei intoxicaţii cu beta-blocante. [13]

Primele semne de intoxicaţie pot apare la 20 minute de la ingestie, dar frecvent debutul este la 1-2 ore de la ingestie. Efectele prelungite peste 72 ore după ingestia unor doze mari nu sunt obişnuite. Toxicitatea este mai mică la subiecţii tineri, cu miocardul indemn şi mai mare la vârstnici, cu miocardul alterat.[11]

Beta-blocantele sunt absorbite rapid din stomac şi fenomenele toxice după o doză toxică orală pot apare după alte studii până la 6 ore de la ingestie. Preparatele retard pot avea manifestări tardive.[12, 15]

Obnubilarea sau coma şi convulsiile sunt rezultatul hipoxiei celulare, secundare debitului cardiac scăzut, efectului direct asupra SNC al beta-blocantelor, exercitat prin intermediul blocării canalelor de sodiu sau rezultatul hipoglicemiei. Toxicitatea acestor compuşi asupra SNC este mai ridicată pentru cei liposolubili.[13]

Deşi unele beta-blocante β1-selective au efecte respiratorii reduse la doze terapeutice, la bolnavi cu astm sau bronhopneumopatii obstructive cronice, la dozele mari din intoxicaţiile acute, apare branhospasm sever, pentru că selectivitatea β1 se pierde.

Poate apare ischemie mezenterică severă, în special după ingestia de Propranolol, ca rezultat al scăderii debitului cardiac şi al efectului alfa-agonist neantagonizat.

Sunt descrise trei forme clinice de intoxicaţie:

- ***formele uşoare***, în care pacientul este asimptomatic;
- ***formele medii***, în care pacientul prezintă hipotensiune arterială uşoară (TAS >80 mmHg) şi/sau bradicardie (FC <60 bătăi/minut);
- ***formele severe***, caracterizate prin prezenţa hipotensiunii arteriale severe (TAS <80 mmHg), a bradicardiei (FC <60 mmHg), a stării de comă, convulsiilor şi a hipoglicemiei.[1, 12, 13, 15]

Tabel VI.3. Explorări necesare pentru diagnosticul paraclinic [după 12, 13, 15, 16]

ECG	- bradicardie sinusală; tulburări de conducere intrasinusală; - dispariţia undelor P; - tulburări de conducere atrioventriculară cu alungirea intervalului PR sau blocuri de grad ridicat; - blocuri intraventriculare cu prelungirea QRS; - lărgirea QRS şi tulburări de repolarizare ventriculară, cu alungirea intervalului QT (prin efect stabilizant de membrană);
Rx toracică	- pentru cazurile cu edem pulmonar acut
Laborator	- hipoglicemie; - hiperpotasemie; - creşterea creatininei serice; - creşterea transaminazelor; determinarea enzimelor cardiace pentru a exclude infarctul acut de miocard la pacientul cu instabilitate hemodinamică; - dozarea beta-blocantelor în sânge (fără o corelaţie clară între concentraţia sanguină şi toxicitate)

Scanned with OKEN Scanner

VI.4. Diagnosticul diferențial al intoxicației cu beta-blocante

Ținând cont de semnele clinice majore, de cele mai multe ori se impune efectuarea unui diagnostic diferențial al formelor severe de intoxicație cu beta-blocante cu:

- **alte intoxicații acute cu toxice convulsivante:**
  - clonidină;
  - blocanți calcici;
  - digitală;
  - cocaină;
  - carbamați;
  - substanțe hipoglicemiante – insulină, antidiabetice orale;
  - oxid de carbon;
  - antidepresoare;
  - carbamazepină;
- **alte cauze de hipoglicemie;**
- **alte cauze de șoc** (cardiogen, hemoragic, hipovolemic, septic);
- **come convulsivante de cauză neurologică** (hematom epidural, meningite);
- **insuficiența cardiacă congestivă și edemul pulmonar.** [3, 4, 12, 13, 14, 15, 17]

Cea mai de temut complicație o reprezintă disociația electromecanică.[1] Alte complicații sunt cele ale colapsului cardiovascular sau ale unei spitalizări prelungite în unitatea de terapie intensivă. [13]

VI.5.Tratamentul intoxicației cu beta-blocante

Măsurile imediate de stabilizare a pacientului sunt cele mai importante deoarece este necesară restabilirea perfuziei către organele și sistemele vitale (prin creșterea debitului cardiac), acest lucru fiind realizat prin îmbunătățirea contractilității miocardice, creșterea frecvenței cardiace.

Decontaminarea gastrică prin lavaj gastric dacă pacientul este adus în primele 2 ore de la ingestie, urmată de administrarea de cărbune activat 1g/kgcorp, în prize repetate. (pentru intoxicațiile cu atenolol, nadolol).

Hemoperfuzia pe coloană de cărbune activat și dializa sunt indicate numai în cazul intoxicațiilor cu atenolol, sotalol, nadolol, acebutol, beta-blocante care se leagă foarte puțin de proteinele plasmatice. Hemodializa nu are eficiență și nu este indicată în cazul intoxicațiilor cu propranolol, metoprolol, timolol. Hemodializa sau hemoperfuzia vor fi luate în calcul la acei pacienți care nu răspund la tratamentul cu glucagon și terapie suportivă.

Formele ușoare și medii răspund la tratament și în general după 8-10 ore de supraveghere, dacă rămân stabili hemodinamic pot fi dirijați pentru asistență psihiatrică în continuare. Pacienții care au ingerat preparate retard trebuie supravegheați minim 24 ore în spital. Prognosticul depinde de răspunsul inițial la terapie, în primele 6-12 ore după ingestie. Prognostic rezervat au pacienții cu patologie cardio-pulmonară preexistentă sau cu forme grave de intoxicație. [3, 4, 12, 13, 14, 15, 17]

Scanned with OKEN Scanner

Tabel VI.4. Tratamentul intoxicației cu beta-blocante.(după [13, 16, 17])

1. Măsuri imediate:	• Pentru bradicardie și hipotensiune: așezarea pacientului în poziție Trendelenburg • Administrare de Atropină 0,5-1mg intravenos, repetat la interval de 3-5 minute până la atingerea dozei totale de 3 mg. • Administrare de soluții cristaloide izotonice în perfuzie, 10-20 ml/kgcorp • Administrare de agenți vasopresori: Adrenalină 1 mcg/minut intravenos; Dopamină 2-5 mcg/kg/minut intravenos crescând doza la 5-10 mcg/kg/minut, în funcție de rezultat.
2. Tratament specific (antidot):	• De elecție: Glucagon 2-5 mg i.v., urmate de 2-5 mg/oră sau 0,05-0,07 mg/kgc/oră (antagonizează bradicardia, deficitul contractil, hipotensiunea, asistolia, hipoglicemia); • Adrenalină i.v. 0,5 mg/oră, până la 10 mg/oră (antagonizează bradicardia, hipotensiunea, asistolia); • Dopamină 2-5 mcg/kg/minut i.v., crescută la 5-10 mcg/kg/minut.
3. Tratament de susținere:	• Cardiostimulare electrică (pacing cardiac), în cazul lipsei de răspuns la terapia farmacologică sau la pacienții care prezintă torsada vârfurilor fără răspuns la administrarea de magneziu. • Balon de contrapulsație aortică – în acele cazuri care nu răspund la terapia de redresare a hipotensiunii arteriale. • Când toți ceilalți agenți inotropi au eșuat - Amrinonă (produce vasodilatație și crește inotropismul, dar tahicardizează și poate exacerba ischemia miocardică) – 0,75 mg/kg i.v. inițial, apoi p.i.v. 5-10 mcg/kg/min (până la maxim 10 mg/kg/zi). • Administrarea de clorură de calciu lent intravenos în disociația electromecanică (pentru că Propranololul în doze mari induce asistolă, bloc AV, deprimă contractilitatea miocardului) - 100-1000 mg soluție 10%. • Pentru torsada vârfului din intoxicația cu Sotalol se vor folosi Izoproterenol, Sulfat de magneziu – 2 g i.v. în 2 minute, apoi un al doilea bolus de 2 g, urmat de p.i.v. 3-20 mg/min (la pacienții care nu răspund sau au recurența aritmiei), sau stimulare overdrive. • Continuă administrarea de fluide (combaterea hipotensiunii). • Resuscitare cardiopulmonară prelungită (hipoxia accentuată prin insuficiența respiratorie agravează toxicitatea beta-blocantelor). • Diazepam – 0,10 mg/kg i.v. în 2 minute, repetat la 5-15 minute; Fenitoin și/sau Fenobarbital – 15-20 mg/kg i.v. în 20 minute (pentru convulsii). • Glucoză și glucagon (antagonizează hipoglicemia ce este implicată în apariția convulsiilor). • Aminofilină și beta 2-agoniști (combat bronhospasmul).

VI.6. Cercetări proprii - Studiul hipoglicemiei în intoxicația acută cu beta-blocante neselective la pacienți nediabetici

Studiul efectuat a avut ca obiectiv evidențierea hipoglicemiei ce poate să apară în intoxicația acută cu beta-blocante, identificarea factorilor de risc pentru hipoglicemie a pacienților cu această intoxicație și a consecințelor practice care pot optimiza tratamentul acestor bolnavi.

Scanned with OKEN Scanner

În perioada ianuarie - decembrie 2001 am efectuat un studiu clinic prospectiv pe 121 pacienţi cu intoxicaţie acută cu beta-blocante care au fost internaţi în Clinica Medicală şi secţia ATI a Spitalului Clinic de Urgenţe Iaşi, sau au fost asistaţi în Unitatea de Primire Urgenţe a Spitalului Clinic de Urgenţe Iaşi. La toţi aceşti pacienţi s-au recoltat probe biochimice şi un examen toxicologic, care au fost urmărite în dinamică. La toţi pacienţii internaţi s-a efectuat TTGO prelungit la 6 ore, pentru a urmări curba glicemiilor provocate. Pentru pacienţii aflaţi iniţial în stare de comă, testul s-a efectuat după ieşirea din starea de comă, la 12 ore de post, dimineaţa la ora 7, conform recomandărilor în vigoare. S-a efectuat electrocardiograma la internare şi eventual în dinamică, dacă toxicul a indus modificări ce necesitau urmărire.

Au fost excluşi din studiu pacienţii care nu au cooperat pentru efectuarea TTGO şi cei care au prezentat de la început hipoglicemie de altă cauză decât cea toxică (endocrinologică, funcţională etc.). Bolnavii care au avut asociate şi alte leziuni ce au impus spitalizarea lor într-un alt serviciu, deoarece acestea primau ca gravitate faţă de intoxicaţia acută exogenă, au fost de asemenea excluşi din acest studiu.

Studiul s-a desfăşurat pe două loturi, după cum urmează: lot 1, cu 78 cazuri internate pentru intoxicaţii voluntare cu beta-blocante; lot 2, cu 43 cazuri de intoxicaţii voluntare cu beta-blocante, rezolvate în Unitatea de Primire Urgenţe (UPU).

Verificarea semnificaţiei diferenţelor constatate s-a realizat cu testul "t" Student şi cu testul $\chi 2$.

Preparatele utilizate de pacienţii cu intoxicaţie acută din lotul 1 au fost următoarele, după frecvenţa de utilizare: Distonocalm (conţine 15 mg Propranolol pe drajeu) – 65 pacienţi (83,33%); Calmogen (conţine 10 mg Propranolol pe capsulă) – 9 pacienţi (11,54%); Propranolol – 4 pacienţi (5,13%).

În acest lot, se constată o frecvenţă mai mare a pacienţilor încadraţi în grupa de vârstă 30-39 de ani, peste cea expectată într-o distribuţie normală şi mai redusă în grupele de vârstă 20-29 şi 40-49 de ani. De asemenea se constată o frecvenţă a femeilor (83,33%) semnificativ mai mare decît cea a bărbaţilor (16,67%, p=0,0000). În mediul urban frecvenţa intoxicaţiilor voluntare cu beta-blocante (78,21%) este senmnificativ mai mare decît în mediul rural (21,79%, p=0,0000).

18 cazuri (23,08%) au asociat la intoxicaţia acută cu beta-blocante şi consum de alcool. Valoarea alcoolemiei s-a situat între 0,5 – 1,5 mg/dl la 12 dintre cazuri (66,67%), între 1,5 – 2,5 mg/dl la 4 dintre aceştia (22,22%) şi peste 2,5 mg/dl la 2 cazuri (11,11%). Cantitatea de Propranolol ingerată a fost de pînă la 500 mg la 42 de pacienţi (53,85%), între 500 – 1000 mg la 17 pacienţi (21,79%), peste 1000 de mg la 13 pacienţi (16,67%), iar la 6 pacienţi (7,69%) nu s-a putut preciza cantitatea de beta-blocante ingerată. Forma clinică a intoxicaţiei a fost uşoară la 33 de cazuri (42,31%), medie – la 24 cazuri (30,77%) şi gravă (comă) la 21 de cazuri (26,92%).

Pacienţii încadraţi în lotul 2 au fost femei (34 dintre cazuri) şi 9 bărbaţi, toţi pacienţii provenind din mediul urban, fiind intoxicaţi cu Distonocalm, prezentând forme clinice uşoare de intoxicaţie. În ce priveşte asocierea consumului de alcool, 5 pacienţi au avut o alcoolemie între 1,5 – 2,5 mg/dl, toţi aceştia avînd şi tentative autolitice anterioare. Toate cazurile incluse în lotul 2 au ingerat cantităţi de până la 500 mg Propranolol.

Valorile TTGO, efectuat pe 6 ore la pacienţii internaţi din lotul 1, au urmat: o curbă normală la 25 de cazuri (32,05%); o curbă normală cu hipoglicemie tardivă la 14

Scanned with OKEN Scanner

cazuri (17,95%); o curbă plată la 13 cazuri (16,67%); o curbă de tip diabetic la 12 cazuri (15,38%); o curbă plată cu hipoglicemie tardivă la 8 cazuri (10,26%); o curbă neinterpretabilă la 3 cazuri (3,85%); scăderea toleranţei la glucoză (STG) la 3 cazuri (3,85%). Valoarea glicemiei, determinată în momentul sosirii în UPU, la pacienţii din lotul 2 a fost normală la 37 pacienţi; 5 au prezentat hipoglicemie (11, 62%) şi 1 pacient hiperglicemie.

Examenul electrocardiografic efectuat la internare a arătat bradicardie sinusală la 49 de cazuri (62,82%) şi un traseu normal la restul de 29 de cazuri (37,18%). Electrocardiograma normală la internare s-a înregistrat la pacienţii care s-au prezentat în scurt timp de la ingestia toxicului (la 30 minute), acest lucru fiind consecinţa absorbţiei parţiale a toxicului care nu a dus la instalarea efectului bradicardizant cunoscut. O altă categorie de pacienţi la care electrocardiograma a fost normală la internare a fost reprezentată de pacienţii cu intoxicaţii mixte (alcool etilic şi beta-blocante). Intoxicaţia acută cu alcool etilic produce tahicardie, efect ce poate antagoniza bradicardia indusă de beta-blocante, rezultând în final o frecvenţă cardiacă în limite normale.

Evoluţia pacienţilor a fost favorabilă pentru 77 pacienţi (98,72%), un singur caz (o pacientă din grupa de vârstă 20-29 ani) evoluînd către deces (1,28%), prin complicaţii cardiace ale intoxicaţiei cu Propranolol (beta-blocant neselectiv) şi anume disociaţie electro-mecanică. [1]

VI.6.1. Concluziile studiului

Dacă considerăm global fenomenul hipoglicemic evidenţiat în condiţii de intoxicaţie acută la pacienţii studiaţi (curbe normale cu hipoglicemie tardivă, curbe plate cu hipoglicemie tardivă) şi cazurile cu hiperglicemie (curbe diabetice şi de tip STGO), situaţia acestor pacienţi este cea prezentată în figura VI.3.

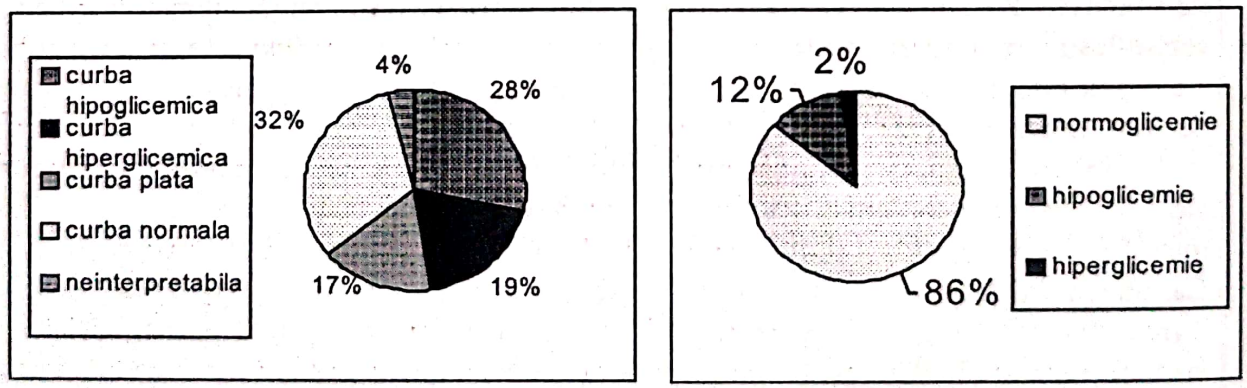


Fig.VI.3. Ponderea hipoglicemiei la lotul 1 (stânga), comparativ cu lotul 2 (dreapta).

Hipoglicemia, evidenţiată prin TTGO prelungit la 6 ore, s-a înregistrat la 28% din pacienţi, doar 32% din cazuri având curbe de tip normal. Restul pacienţilor au prezentat fie curbe de tip diabetic sau STG (în total 19%), fie curbe plate (17%). De menţionat că nu s-a putut repeta testarea la distanţă de intoxicaţia acută, deşi ar fi fost utilă şi poate ar fi furnizat informaţii interesante privind fenomenul hipoglicemic, deoarece această categorie de pacienţi cu intoxicaţii acute voluntare nu au răspuns solicitărilor noastre, de

Scanned with OKEN Scanner

a se prezenta la control peste 1-2 săptămâni de la episodul de intoxicaţie acută, din diverse motive.

Studiul comparativ al rezultatelor celor două loturi analizate, ne-a permis să formulăm o serie de concluzii. Intoxicaţiile acute cu beta-blocante sunt mai frecvente la femeile din mediul urban, la grupa de vârstă 30-39 ani. Motivaţia socială este semnificativ mai frecventă în tentativele autolitice cu aceste medicamente.

Formele clinice uşoare se întâlnesc la pacienţii care ingeră cantităţi de până la 500 mg Propranolol.

Curbele de tip hipoglicemic evidenţiate de TTGO prelungit la 6 ore apar semnificativ mai frecvent la pacienţii din mediul rural (100%), comparativ cu cei din mediul urban (51,61%, p=0,01).

Frecvenţa curbelor TTGO nu variază semnificativ în funcţie de cantitatea de toxic ingerată, în cazul intoxicaţiilor cu beta-blocante şi nici în funcţie de asocierea cu alte toxice.

Nu există o corelaţie între bradicardia sinusală înregistrată în aceste intoxicaţii şi apariţia hipoglicemiei.

Este necesară supravegherea atentă a acestor bolnavi în primele ore după internare, datorită riscului apariţiei hipoglicemiei tardive, faţă de momentul internării, în vederea unui tratament prompt al acestui fenomen.[9]

BIBLIOGRAFIE

1. Bologa Cristina, Lionte Cătălina, Petriş O. - Disociaţie electromecanică secundară ingestiei autolitice de Propranolol, Revista de Terapeutică Farmacologie şi Toxicologie Clinică, vol.VI, nr.1, pg.58-61, 2002.
2. Braunwald E. – Heart disease. A textbook of Cardiovascular Medicine, 5th Edition, W.B. Saunders Company, 1997.
3. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. - Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd Edition, Williams & Wilkins, p.305-405, 1799-1832, 1997.
4. Goodenberger D. – Medical Emergencies, in The Washington Manual of Medical Therapeutics, 30th Ed., Editors Shubhada N.A., Kellie Flood, Subramanian Paranjohti, Lippincott Williams&Wilkins, p.544-572, 2001.
5. Goodman&Gilman's – The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, 1996.
6. Heinroth K.M., Kuhn C., Walper R., Busch I., Winkler M., Prodzinsky R.- Acute beta 1-selective beta-receptor blocker nebivolol poisoning in attempted suicide, Dtsch. Med. Wochenschr, 124(42): 1230-4, 1999.
7. Ioan Al. – Principalele droguri antiaritmice, în Gherasim L.(sub red.). Medicină internă. Bolile cardiovasculare şi metabolice, vol.2, Ed. Medicală, pg.30-42, 1996.
8. Lionte Cătălina – Hipoglicemia în intoxicaţii acute exogene cu răsunet hepatic, Teză de doctorat, U.M. F. Iaşi, 2002.
9. Lionte Cătălina, J. Hurjui, O. Petriş, Cristina Bologa, M. Frasin – Studiul hipoglicemiei în intoxicaţiile acute cu beta-blocante, Rev Med Chir Soc Med Nat Iaşi, vol.106, nr.3, Supl., pg.363-367, 2002.
10. Mincu I., Ionescu-Târgovişte C. - Hipoglicemiile, Edit. Medicală, 1990.
11. Mogoş Ghe. – Intoxicaţiile acute, diagnostic, tratament, Ed. Medicală, 1981.

Scanned with OKEN Scanner

12. Reith D.M., Dawson A.H., Epid D., Whyte I.M., Buckley N.A., Sayer G.P.- Relative toxicity of beta- blockers in overdose, J. Toxicol. Clin. Toxicol., 34: 3, 273-8, 1996.
13. Roth B. - Toxicity, Beta-blocker from Emergency Medicine/Toxicology, eMedicine Journal, vol.2, nr.6, 2001.
14. Stroescu V. - Bazele farmacologice ale practicii medicale, vol.1, 2, Ed. Medicală, 1989.
15. Viccellio P., Henry M. – Beta Blockers, in Tintinalli J.E., Ruiz E., Krome R.L., eds. Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 4th edition, 1996.
16. Voicu V., Macovei R., Miclea L. – Ghid de toxicologie clinică, Ed. Medicală Amalte, 1999.
17. Voicu V.A. - Toxicologie clinică, Ed. Albatros, 1997.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VII. HIPOGLICEMIA ÎN INTOXICAȚIA CU ACETAMINOFEN (PARACETAMOL)

Acetaminofenul, cunoscut şi ca Paracetamol, se găseşte în sute de preparate pentru răceală, tuse şi antalgice, fie singur (ex. Paracetamol, Tylenol, Panadol – cp.500 mg, etc.), fie în combinaţie cu alte droguri precum anticolinergicele, antihistaminicele (ex. Paracetamol Sinus, Tylenol Cold, Coldrex etc.), barbituricele, cafeina, musculorelaxantele, narcoticele, fenotiazinele şi simpatomimeticele. Răspândirea sa largă şi popularitatea pe care şi-a câştigat-o după 1960 ca agent analgezic – antipiretic mai puţin toxic decât aspirina, dar şi disponibilitatea sa în preparate ce se eliberează fără prescripţie medicală explică incidenţa crescută a intoxicaţiilor accidentale sau voluntare cu acest produs. Intoxicaţia cu acetaminofen poate avea ca rezultat necroza hepatică potenţial fatală.[47]

VII.1. Frecvenţa intoxicaţiei cu acetaminofen în practică

Intoxicaţiile cu acetaminofen reprezintă a doua cauză principală de intoxicaţii acute în S.U.A. Un studiu retrospectiv personal asupra intoxicaţiei acute cu acetaminofen a evidenţiat că, într-o perioadă de 10 ani (1991-2000), în Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgenţe Iaşi s-au înregistrat 73 cazuri, care au reprezentat 0,5 % din totalul de 15497 pacienţi cu intoxicaţii acute exogene spitalizaţi în această perioadă. Aceste intoxicaţii au fost în totalitate voluntare (în tentative de suicid) şi în majoritatea cazurilor Acetaminofenul nu a fost toxicul principal, fiind asociat altor toxice precum tranchilizante sau alcool. Raportul pe sexe a evidenţiat predominenţa intoxicaţiei la sexul feminin (3:1) şi la grupele de vârstă tinere (16-39 ani).[48]

VII.2. Rapel fiziopatologic

Acetaminofenul ingerat în cantităţi ce depăşesc dozele terapeutice cauzează necroză centrolobulară în relaţie directă cu doza. Dozele de 10-15 g produc leziuni hepatice evidente clinic, iar cele de 25 g produc hepatită fulminantă.[24] Toxicitatea consecutivă supradozării Paracetamolului este direct corelată cu metabolizarea sa, cu apariţia şi acumularea unor metaboliţi cu înaltă toxicitate (tabel VII.1).

Tabel VII.1. Parametri farmacocinetici ai paracetamolului (după [24, 109])

Concentraţii terapeutice:	- 5-20 mg/ml;
Legarea de proteine:	- 25-50 %;
Metabolism şi eliminare:	- 90 % glucuronid şi sulfat; - 5% nemodificat; - 5% oxidare: intermediar toxic;
Timp de înjumătăţire:	- 2-3 ore;
Doză toxică minimă la adult:	- 5-15 g;
Doză letală:	- 13-25 g;
Hepatotoxicitate:	- la peste 50% dintre intoxicaţi: 250 mg/kg; - la 100% dintre intoxicaţi: 350 mg/kg.

Scanned with OKEN Scanner

VII.2.1. Farmacocinetică şi metabolism

Acetaminofenul este rapid şi aproape complet absorbit din tractul gastrointestinal. Concentraţiile plasmatice ating un vârf în 30-60 minute şi $T_{1/2}$ plasmatic este de 2 ore după doze terapeutice. Acetaminofenul este relativ uniform distribuit în majoritatea fluidelor organismului. Legarea drogului de proteinele plasmatice este variabilă, doar 20-50% poate fi legat la concentraţiile atinse în timpul intoxicaţiei acute. După doze terapeutice, 90-100% din medicament poate fi regăsit în urină din prima zi, în principal după conjugarea hepatică cu acid glucuronic (60%), sulfuric (35%) sau cisteină (3%). Au mai fost detectate mici cantităţi de metaboliţi hidroxilaţi şi deacetilaţi. O mică proporţie de acetaminofen ia calea metabolizării prin citocromul P450, de unde prin N-hidroxilare formează N-acetil-benzochinonimină, un metabolit intermediar foarte reactiv. Acest metabolit reacţionează în mod normal cu grupările sulfhidril ale glutationului. Totuşi, după ingestia unor doze mari de acetaminofen, acest metabolit se formează în cantităţi ce duc la depleţia glutationului hepatic. În aceste circumstanţe, creşte reacţia cu grupurile sulfhidril ale proteinelor hepatice şi poate rezulta necroză hepatică, posibil ca rezultat în parte a acumulării intracelulare de Ca^{2+}, activării endonucleazei Ca^{2+} - dependente şi fragmentării ADN ca o consecinţă a acesteia. [24, 47, 109]

Tractul gastrointestinal, ficatul şi plămânii sunt trei sedii potenţiale ale metabolizării paracetamolului. [24]

Paracetamolul este biotransformat prin reacţii de tip I (oxidare, reducere, hidroliză) şi de tip II (conjugare) şi de detoxifiere cu glutationul. Capacitatea glucuronoconjugării este mai mare decât cea necesară obişnuit zilnic, chiar la cei cu boli hepatice avansate. Dacă glucuronil-transferaza şi sulfo-transferaza sunt disponibile, predomină reacţiile fazei II şi doar o mică parte din acetaminofen este metabolizat direct de citocromul P450, atunci când e depăşită capacitatea enzimelor fazei II. Se formează un compus electrofil acid: N-acetil-p-benzoquinonimină (NAPQI) prin intermediul citocromului P450, compus care leagă covalent macromoleculele celulare şi distruge mitocondriile şi posibilitatea funcţionării nucleului. Formarea legăturilor covalente este prevenită dacă NAPQI poate fi detoxifiat prin conjugare (în prezenţa glutation-S-transferazei), pentru a genera acid mercapturic, compus hidrosolubil, inofensiv, excretat de rinichi. Depleţia glutationului reduce acest ultim mijloc de apărare. Orice situaţie care conduce la depleţia glutationului va creşte toxicitatea, aşa cum creşterea depozitelor de glutation o va diminua. Postul şi alcoolul scad glutationul mitocondrial, N-acetilcisteina reface depozitele de glutation. Enzima P450 2E1 implicată în apariţia metabolitului reactiv NAPQI e stimulată de alcool şi inhibată de cimetidină. Vârsta avansată şi insuficienţa renală pot avea un rol ajutător important. Sindromul alcool-paracetamol este cea mai frecventă cauză de insuficienţă hepatică acută în S.U.A. şi Australia. [2, 21, 45, 68, 91, 111]

VII.2.2. Toxicitatea hepatică

Iniţial, nu au fost motive de îngrijorare asupra siguranţei paracetamolului, deoarece este metabolitul major al acetanilidei şi fenacetinei şi înafară de o predilecţie pentru a cauza methemoglobinemie, aceste analgezice au fost considerate în general a fi foarte sigure. Studii de toxicitate riguroase, aşa cum se cer astăzi pentru un nou

Scanned with OKEN Scanner

medicament nu s-au efectuat şi descoperirea că paracetamolul poate cauza necroză hepatică, când este administrat în doze toxice, a venit oarecum surprinzător. În ultimii ani, atenţia s-a focalizat aproape exclusiv pe ficat şi înafară de faptul că produce methemoglobinemie şi o posibilă nefrotoxicitate minoră la unele specii, paracetamolul nu este considerat a cauza toxicitate semnificativă în alte organe şi sisteme.

Aşa cum se arată în figura VII.1, Acetaminofenul este metabolizat în principal în ficat pe trei căi principale: glucuronidare, sulfatare şi oxidare după administrare pe cale orală. Citocromii umani CYP2E1, precum şi CYP1A2 şi CYP3A4 pot converti acetaminofenul în metaboliţi reactivi care formează legături covalente cu proteinele şi prin urmare cauzează efectele toxice. [100]

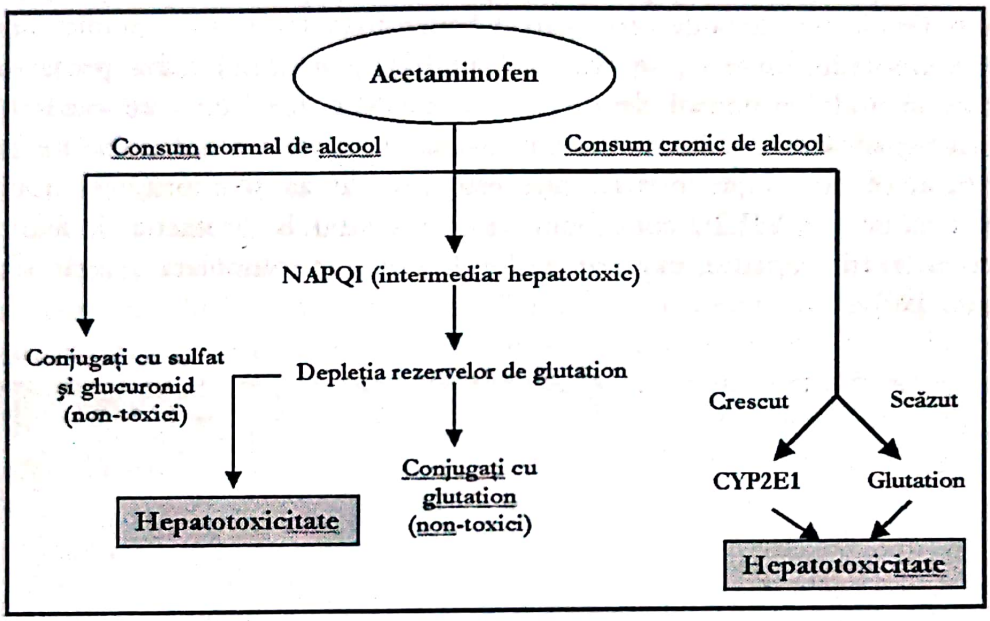


Fig. VII.1. Efectul consumului de alcool asupra metabolismului Acetaminofenului.(după [100])

Când sunt ingerate doze mari de acetaminofen (> 10 g), geneza în exces a NAPQI va produce consumul şi epuizarea glutationului redus, endogen, legându-se suplimentar de o serie de enzime şi alte proteine tiolice cu funcţii critice la nivel hepatic sau la alte niveluri, putând rezulta necroza hepatică (probabil parţial ca rezultat a acumulării intracelulare de Ca^{2+}, activării endonucleazelor Ca^{2+}-dependente şi producerii fragmentării ADN).[24] Metabolitul rămas în exces după epuizarea glutationului va produce lipoperoxizi. Formarea de radicali liberi nu pare a fi implicată în iniţierea hepatotoxicităţii, dar poate fi implicată în propagarea secundară a acesteia. Se propune şi un mecanism alternativ al hepatotoxicităţii metabolitului activ (toxic) al paracetamolului şi anume legarea covalentă de proteinele şi enzimele tiolice esenţiale pentru funcţia şi structura hepatocitului. [100, 109]

Datele experimentale şi clinice evidenţiază că pretratamentul cu inductori ai enzimelor microzomale hepatice (antihistaminice, fenitoin, barbiturice, alte sedative) amplifică formarea metabolitului intermediar toxic al paracetamolului. Dimpotrivă, utilizarea altor droguri precum Cimetidina ar inhiba acest sistem şi ar proteja împotriva toxicităţii acetaminofenului.[47, 109]

Scanned with OKEN Scanner

Citocromul P4502E1 este indus de consumul de alcool şi posibil de post, iar depleţia de glutation poate surveni ca urmare a nutriţiei inadecvate la alcoolicii cronici sau în caz de înfometare. Studii recente au demonstrat că activarea celulelor Kupffer şi agenţii toxici secretaţi de acestea, precum citokinele, pot de asemenea juca un rol în producerea leziunilor hepatice. [54]

Protecţia împotriva dozelor letale de acetaminofen oferită de pretratamentul cu doze crescătoare de acetaminofen este consecinţa unor modificări hepatice precum localizarea centrolobulară a legăturilor proteice ale 3-(cistein-S)-acetaminofenului, inhibare selectivă a citocromului P450 2E1 şi CYP1A2 care produc metabolitul toxic NAPQI, niveluri mai mari de glutation redus, inflamaţie centrolobulară şi o creştere de patru ori a proliferării hepatocelulare şi a modificărilor regionale în bioactivarea acetaminofenului (în doza de provocare a hepatotoxicităţii) din regiunile centrolobulare în cele periportale, unde nu se găseşte CYP2E1, glutationul redus protector este mai abundent şi unde răspunsul de proliferare celulară mai bun este capabil să susţină refacerea hepatică. Această schimbare în bioactivarea acetaminofenului are ca rezultat o legare proteică mai puţin intensă, care este mai difuză şi împrăştiată uniform în tot lobulul hepatic (fig.VII.2), contribuind mai probabil la protecţie, întârziind debutul precoce al lezării hepatice, explicat de localizarea centrolobulară a legăturilor proteice covalente. [90]

Fig.VII.2. Arie largă de necroză pericentrolobulară, la animal intoxicat cu paracetamol, la 7 zile. HE, x20. Studiu experimental personal [50]

La om, există o sensibilitate individuală la doze toxice de paracetamol, deoarece peste 20% dintre cei cu concentraţii plasmatice toxice nu dezvoltă hepatotoxicitate. Mai mult, la numai jumătate din pacienţii fără tratament antidot, dar cu concentraţii toxice de

Scanned with OKEN Scanner

paracetamol la nivel plasmatic, se evidenţiază leziuni hepatice grave, din care 1-2% dezvoltă o insuficienţă hepatică fatală. [109]

Studii experimentale concluzionează că intoxicaţia reversibilă cu acetaminofen induce o modulare adaptativă a expresiei mARN legat de funcţiile hepatice şi regenerare, care lipseşte în intoxicaţiile severe. Această adaptare, cu creşterea răspunsului de fază acută şi a regenerării, poate fi crucială pentru refacerea după intoxicaţia cu acetaminofen. Dacă aceste date se aplică şi la omul intoxicat acut cu acetaminofen, estimarea variabilelor corespunzătoare potate oferi indicii asupra prognosticului insuficienţei hepatice fulminante produsă de acetaminofen. [104]

VII.2.3. Interacţiunea alcool-paracetamol la nivel hepatic

Efectul consumului de alcool asupra toxicităţii paracetamolului este variabil (fig.VII.1). Interacţiunea alcool etilic-acetaminofen este complexă, consumul acut sau cronic de alcool având efecte opuse. La om, ingestia cronică de etanol determină doar o modestă (aproape de două ori) şi scurtă inducţie a CYP2E1, fără a exista o creştere corespondentă (aşa cum se credea) a activării în metaboliţi toxici a paracetamolului. Interacţiunea paracetamol-etanol nu este specifică pentru nici un izoform al citocromului P450 şi se pare că alte izoenzime decât CYP2E1 sunt primar responsabile pentru metabolismul oxidativ al paracetamolului la om. Ingestia acută de etanol inhibă oxidarea microzomială a paracetamolului atât la animale, cât şi la om, protejând asupra afectării hepatice la om. Efectul protector dispare când etanolul este eliminat şi intervalul de timp între ingestia etanolului şi paracetamolului este critic. [74]

Mulţi autori raportează că toxicitatea paracetamolului este crescută la alcoolicii cronici. Aceştia sunt mai vulnerabili la efectele toxice ale acetaminofenului în timpul primelor zile ale sevrajului, dar dozele maxime terapeutice administrate în această perioadă nu au efecte adverse asupra testelor funcţionale hepatice. Consumul cronic de alcool induce enzimele microzomiale P450 – dependente şi creşte riscul hepatotoxicităţii paracetamolului, chiar la doze terapeutice. În această situaţie se descrie insuficienţă hepatică acută, cu mortalitate ridicată. [47, 74, 100]

Se admite că la scăderea glutationului sub valoarea critică de 30%, intermediarul se leagă covalent de componentele celulei hepatice, producând necroză tisulară. Studii clinice în intoxicaţia cu paracetamol au arătat că, în afară de cazurile în care unii pacienţi au o boală hepatică preexistentă, nu există o diferenţă în evoluţia clinică a intoxicaţiei cu paracetamol la alcoolici. Oricum alcoolicii par a fi mai susceptibili la hepatotoxicitatea paracetamolului deoarece se prezintă de obicei tardiv în evoluţia intoxicaţiei acute. Pacienţii care se internează mai târziu sunt mai sever intoxicaţi şi au un prognostic mai rezervat decât cei care se prezintă la spital devreme după ingestia toxicului, indiferent de consumul de alcool.[74]

Cum etanolul este metabolizat tot prin sistemul microzomial al citocromului P_{450} (sistemul microzomial de oxidare a etanolului - MEOS), poate inhiba competitiv metabolizarea paracetamolului pe această cale şi ar putea scădea riscul de hepatotoxicitate după ingestia acută a ambilor agenţi.[47]

Sunt consemnate efecte toxice hepatice ale acetaminofenului şi la subiecţi non-alcoolici, care ingeră alcool în doze uzuale şi acetaminofen în doze terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

La oameni, administrarea acută de etanol are exact acelaşi efect inhibitor asupra metabolismului oxidativ al paracetamolului ca la animale. Astfel, alcoolul inhibă metabolizarea toxică a acetaminofenului de către microzomii umani şi produce o reducere majoră a excreţiei urinare fracţionate a conjugaţilor de paracetamol cu cisteină şi acid mercapturic la voluntarii sănătoşi non-alcoolici, dar şi la alcoolicii cronici.[74]

Un studiu retrospectiv asupra a 554 pacienţi internaţi într-un serviciu de hepatologie, care a vizat relaţia existentă între consumul de alcool şi efectele hepatotoxice ale paracetamolului, atât în cazuri de supradozaj în scop suicidar, cât şi în cazul ingestiei unor doze mari cu scop terapeutic, a demonstrat că nu există nici o diferenţă între severitatea afectării hepatotoxice a paracetamolului ingerat în doză mare, atât voluntar în scop suicidar, cât şi în scop terapeutic. Consumul mare de alcool a fost mai frevcent întâlnit în cazul sexului masculin, fiind mai frecvent asociat cu ingestia unor doze de peste 15 grame. Nu s-a găsit o corelaţie între consumul de alcool şi severitatea afectării hepatice. Nu s-a demonstrat că alcoolicii cronici dezvoltă leziuni hepatice mai severe după intoxicaţia acută cu paracetamol, comparativ cu non-alcoolicii. [52]

Nu s-a demonstrat până în prezent o producţie mărită de NAPQI la alcoolicii cronici sau marii băutori, după ingestia dozelor terapeutice de paracetamol. [44, 94]

Până la clarificarea tuturor aspectelor privind interacţiunea alcool-paracetamol la alcoolicii cronici, toţi pacienţii care consumă alcool în exces trebuie consideraţi a avea un risc de afectare hepatică importantă după o intoxicaţie acută cu paracetamol şi să fie trataţi cu N-acetilcisteină.[74]

VII.2.4. Mecanismul hipoglicemiei în intoxicaţia cu acetaminofen

Paracetamolul determină hipoglicemie prin afectarea gluconeogenezei în intoxicaţia acută.[73] În intoxicaţia cu acetaminofen hipoglicemia (fig.VII.3) este şi consecinţa insuficienţei hepatice şi apare în 40% din cazuri ca urmare a reducerii gluconeogenezei, a epuizării rezervelor de glicogen hepatice şi a hiperinsulinemiei, prin reducerea catabolismului insulinic, fiind persistentă şi netratabilă înaintea decesului (glicemia trebuie monitorizată). [21, 22]

Hiperlactacidemia, acidoza metabolică şi hipofosfatemia sunt complicaţii metabolice adiţionale ale intoxicaţiei acute cu paracetamol. Hiperlactacidemia tranzitorie, observată în primele 15 ore după ingestia unor doze chiar mici de paracetamol, este secundară inhibiţiei respiraţiei mitocondriale şi creşterii producţiei de lactat, putând să fie asociată acidozei metabolice. În formele grave de intoxicaţie (concentraţii plasmatice de acetaminofen > 500mg/l la 4 ore după ingestie), acidoza poate fi asociată cu comă. O hiperlactacidemie şi acidoză tardive apar la pacienţii care se prezintă târziu şi dezvoltă afectare hepatică cu scăderea clearance-ului lactatului. La aceşti pacienţi, acidoza lactică are semnificaţie de prognostic rezervat. Hipofosfatemia este o complicaţie recunoscută a insuficienţei hepatice acute, inclusiv a celei date de paracetamol, ce poate contribui la morbiditatea şi mortalitatea acestor bolnavi. Fosfaturia pare a fi cauza principală. Ea poate să apară şi în absenţa insuficienţei hepatice fulminante, indicând afectarea tubulară renală indusă de paracetamol. [18, 20, 23, 26, 47, 58, 105]

Scanned with OKEN Scanner

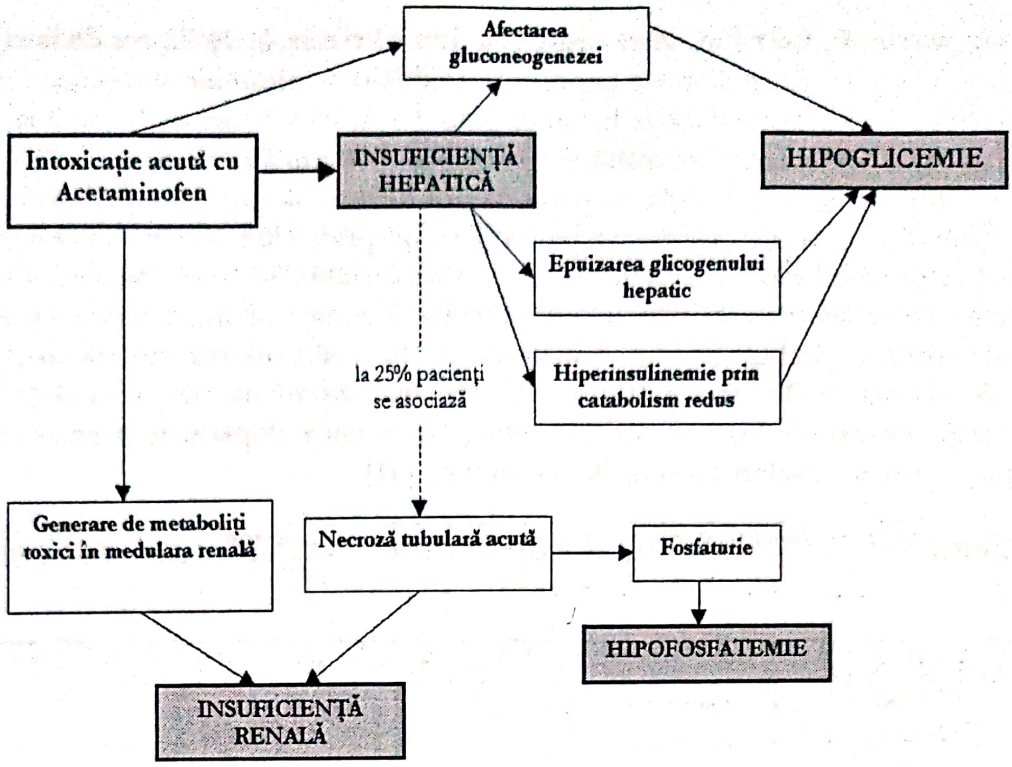


Fig.VII.3. Mecanisme ale toxicității sistemice şi complicaţii ale intoxicaţiei acute cu acetaminofen

VII.3. Diagnostic clinic în intoxicația cu acetaminofen

Doza minimă toxică de acetaminofen este de 150 mg/kg la copil sau aproximativ 7,5 g la adulți.

La copii nu există un consens privind dozele terapeutice sigure de acetaminofen, pentru că s-a demonstrat că paracetamolul se poate acumula substanțial, crescând nivelul seric după doze terapeutice timp de 2-3 zile, chiar la doze de 13 mg/kg/zi.

Se descriu două situații clinice distincte la adulți. Una este ingestia în cantități mari de acetaminofen în scop suicidar, iar cealaltă este situația alcoolicilor cronici care ingeră cantități mici (doze terapeutice) în scop analgezic.

La copii, supradozajul accidental de paracetamol administrat pentru scăderea febrei sau durerii poate determina insuficiență hepatică fulminantă. Clinicienii trebuie să suspecteze o intoxicație cu paracetamol la un copil care prezintă simptome prodromale nespecifice, de regulă după o perioadă de nealimentare şi cu ingestia regulată a unor doze de paracetamol în decurs de câteva zile. Hipoglicemia, insuficienţa severă hepatocelulară, cu niveluri foarte mari ale aminotransferazelor (peste 4000 UI/l) şi un nivel al bilirubinei serice sub 200 µmol/l vor susține diagnosticul pozitiv. Este important de identificat acest subgrup de pacienți, a căror evoluție este favorabilă sub tratament conservator, mai ales dacă se instituie rapid tratamentul antidot cu N-acetilcisteină. [61]

Etapele prin care trece un pacient cu intoxicație acută cu acetaminofen pot fi sistematizate în 4 faze (tabel VII.2).

Evoluția clinică a intoxicației severe (netratate) cu paracetamol trece prin următoarele etape:

Scanned with OKEN Scanner

- Comă instalată brusc prin hipoglicemie, la 24-72 ore de la ingestie;
- Encefalopatie hepatică gradul 3, la > 72 ore de la ingestie;
- Encefalopatie hepatică gradul 4, la 96-120 ore de la ingestie;
- Leziuni de trunchi cerebral, la > 96 ore de la ingestie.[117]

Intoxicaţia accidentală cu paracetamol determină insuficienţă hepatică fulminantă la copii. La această categorie de pacienţi se desprinde un aspect clinic sugestiv, atunci când se compară pacienţii cu intoxicaţie cu paracetamol definită sau suspectată, cu cei cu alte cauze de insuficienţă hepatică fulminantă. Pacienţii cu intoxicaţie cu paracetamol au caracteristic un debut cu semne nespecifice de boală, adesea asociat cu post prelungit şi/sau vărsături. La momentul spitalizării, au semne de insuficienţă hepatocelulară, frecvent asociată cu hipoglicemie, coagulopatie şi encefalopatie de gravitate medie, având diproporţionat niveluri scăzute ale bilirubinei. [61]

Tabel VII.2. Tabloul clinic al intoxicaţiei acute (>200 mg/kg) cu paracetamol.
(după [47, 109, 117, 118])

Stadiu	Simptomatologie
INIŢIAL (0-24 ore)	• Asimptomatic; • Anorexie; • Greaţă; Vomă; Dureri abdominale; • Letargie; • Transpiraţii; Paloare.
INTERMEDIAR (24-48 ore)	• Falsă bunăstare; • Dureri la palparea ficatului +/- dureri abdominale generalizate; • Tahicardie; Hipotensiune posibilă prin depleţie volemică; • Ocazional icter discret;
HEPATIC (3-4 zile)	• Encefalopatie hepatică (confuzie, letargie, comă); • Continuă vărsăturile; • Icter; • Sângerare; • Hipoglicemie; • Modificări ECG sugestive pentru atingerea miocardică; • Dureri lombare, rinichi sensibili la palpare; • Posibil sindrom hepato-renal; • Pancreatită;
FINAL (după 5 zile – 14 zile)	• Exitus posibil în 4-18 zile prin insuficienţă hepatică; • Sau evoluţie favorabilă cu normalizarea testelor funcţionale hepatice; • Refacerea arhitecturii hepatice (în aproximativ 3 luni).

Intoxicaţia cronică cu acetaminofen se caracterizează prin toxicitate severă mixtă, hepatică şi renală ce poate apare la alcoolicii ce ingeră doze terapeutice sau supradoze de acetaminofen. Pacienţii prezintă tipic deshidratare, icter, transaminaze serice marcat crescute, hipoglicemie şi coagulopatie. La 50% dintre pacienţi este prezentă şi necroza tubulară acută. Pacienţii care nu sunt etanolici, în special copiii şi cei cu malnutriţie şi înfometare acută, se pot intoxica după ingestia în scop terapeutic sau după supradozaj

Scanned with OKEN Scanner

minim de paracetamol, după o perioadă de câteva zile. Aspectul clinic în aceste cazuri este similar cu cel din intoxicaţia acută.[109]

VII.4. Diagnostic paraclinic în intoxicaţia cu acetaminofen

Diagnosticul precoce este vital în tratamentul intoxicaţiei acute cu acetaminofen, existând metode de determinare rapidă a concentraţiilor drogului în plasmă. La copii, un nivel de 40 µmol/l sau mai mare, la 24 ore după ingestie, este predictiv pentru dezvoltarea insuficienţei hepatice. [61]

Nomograma Rumack-Matthew (fig.VII.4) este utilă ca mijloc predictiv al toxicităţii, pe baza concentraţiilor serice de acetaminofen la peste 4 ore după ingestia unei doze acute.

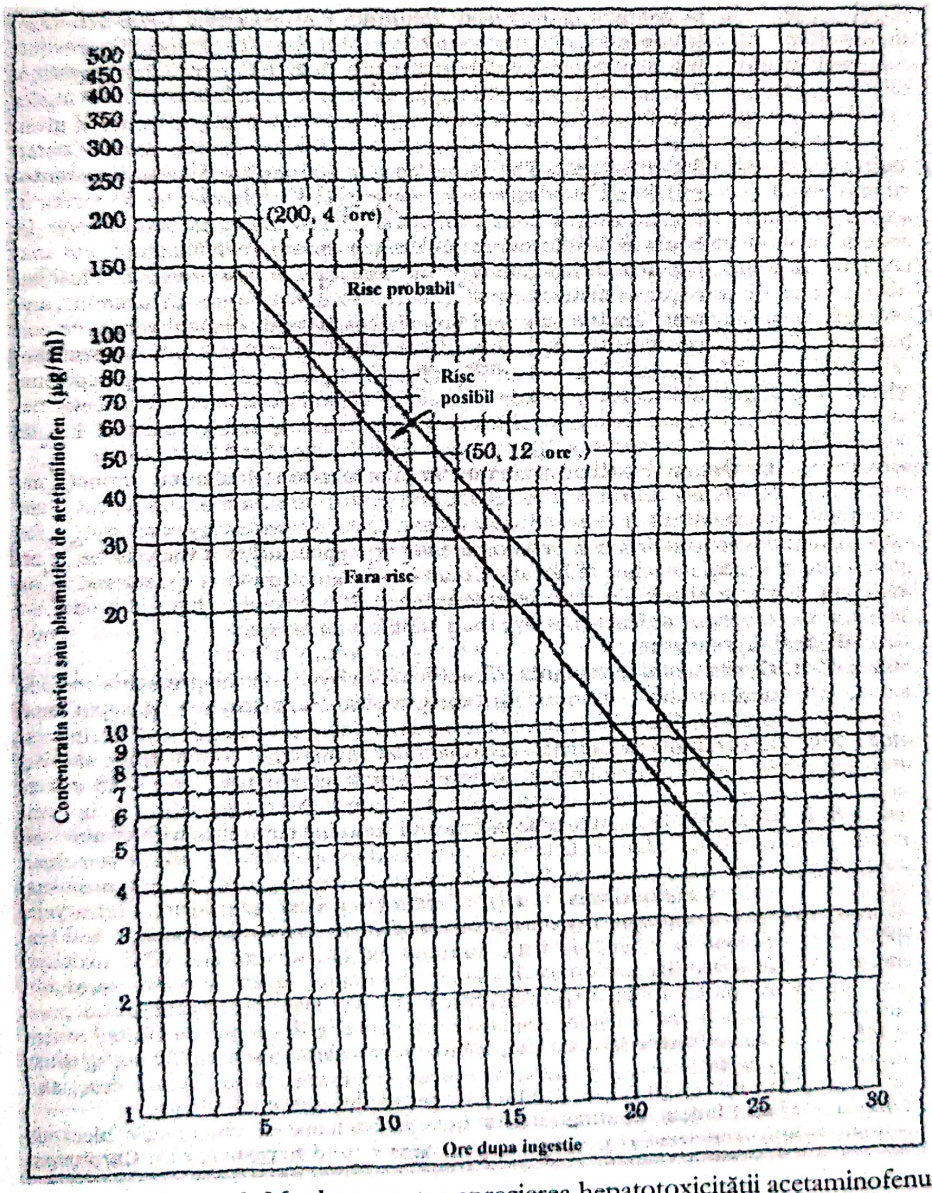


Fig.VII.4. Nomograma Rumack-Matthew pentru aprecierea hepatotoxicităţii acetaminofenului (după [23])

Scanned with OKEN Scanner

Tabel VII.3. Explorările paraclinice utile în intoxicaţia acută cu paracetamol
(după [18, 20, 23, 26, 47, 58, 105, 108, 109])

Teste de laborator	• transaminaze > 1000 UI/l în formele severe; • bilirubină – crescută; • glicemie – scăzută; • creatinină – crescută; • lactat – crescut; pH < 7,3; • proteinurie şi hematurie la cei cu necroză tubulară acută; • fosfatemie – scăzută; • amilaze – crescute; • timp de protrombină – alungit; • trombocite – scăzute; • factorii de coagulare II, V, VII – scăzuţi.
Explorările imagistice	• CT cerebral – edem cerebral la pacienţii care se prezintă tardiv în evoluţia intoxicaţiei, cu encefalopatie. • Ecografia hepatică – hepatomegalie moderată în stadiul tardiv (hepatic) al intoxicaţiei. • ECG evidenţiază modificările sugestive pentru atingerea miocardică
Autopsia	• În cazurile cu evoluţie infaustă - necroză celulară centrolobulară confluentă (zona 3) la nivel hepatic.

Nomograma Rumack-Matthew nu este utilă în cazul ingerării unor prize repetate, a preparatelor cu eliberare prelungită, la pacienţii cu ingestie cronică de acetaminofen, sau la cei cu ingestia unor asocieri de toxice (ex. anticolinergice, opioide, etc.). [23]

Oricum, terapia nu va fi întârziată până la rezultatul laboratorului, dacă anamneza este sugestivă de intoxicaţie.

VII.5. Diagnosticul diferenţial al intoxicaţiei cu acetaminofen

Trebuie avute în vedere pentru diagnostic diferenţial gastrita şi ulcerul peptic, gastroenteritele (în stadiul iniţial sau intermediar al intoxicaţiei), hepatita, pancreatita sau intoxicaţii cu alte toxice hepatice (amatoxine din ciuperci necomestibile, solvenţi etc.), sindromul hepatorenal sau insuficienţa hepatică de alte cauze (în stadiul intermediar şi hepatic al intoxicaţiei acute).[18, 20, 54, 58] O altă problemă este diferenţierea între afectarea hepatică toxică produsă de acetaminofen şi hepatita alcoolică (tabel VII.4).

Tabel VII.4. Diagnosticul diferenţial în toxicitatea acetaminofenului.[100]

Parametrul urmărit	Toxicitate Acetaminofen	Supradoză în scop de suicid	Hepatită alcoolică
Activitate AST	Mult crescută	Iniţial normală, apoi marcat crescută	Uzual < 300 UI/l.
Activitate ALT	Crescută, dar mai puţin ca AST	Iniţial normală, apoi marcat crescută	Normală sau uşor crescută
Raport AST/ALT	> 2	< 2	> 2
Timp de protrombină	Uşor crescut	Iniţial normal, apoi mult crescut	Crescut, dar de regulă normal
Acetaminofen sanguin	Normal sau uşor crescut	Crescut	Nivel normal.

Scanned with OKEN Scanner

VII.6. Complicaţii Evoluţie, prognostic

Complicaţiile intoxicaţiei sunt reprezentate de sângerări digestive, pancreatită, necroză miocardică şi aritmii consecutive, insuficienţă renală.

Formele clinice uşoare şi medii evoluează în general favorabil, mai ales dacă prezentarea la medic şi tratamentul antidot s-a început rapid. Formele clinice grave evoluează spre comă hepatică prin insuficienţă hepatică fulminantă, cu prognostic rezervat în absenţa transplantului hepatic. Aşa cum s-a mai arătat, creatinina > 3,4 mg/dl, pH < 7,3 care nu se corectează prin administrarea de fluide, reprezintă factori de prognostic rezervat. Mortalitatea este de 2-20% în formele severe de intoxicaţie.

VII.7. Tratamentul intoxicaţiei cu acetaminofen

Conduita în faţa unei intoxicaţii cu acetaminofen este diferită în ***funcţie de momentul prezentării la medic, după ingestia unei doze toxice***. (tabel VII.5).

Antidotul pentru această intoxicaţie este N-acetilcisteina (NAC), care acţionează prin mai multe mecanisme protective. Precoce în evoluţia intoxicaţiei, NAC previne formarea şi acumularea metabolitului toxic NAPQI. NAC măreşte depozitele de glicogen, se combină direct cu NAPQI ca un substituient de glutation şi măreşte conjugarea cu sulfat. NAC funcţionează şi ca un antiinflamator şi antioxidant, având efecte inotrope şi vasodilatatoare, care îmbunătăţesc fluxul microcirculaţiei şi cedarea oxigenului la ţesuturi. Efectele protectoare ale NAC sunt mai mari când acesta este administrat în primele 8 ore de la ingestie. Oricum, indiferent de ora ingestiei, preparatul trebuie administrat, deoarece a scăzut mortalitatea la pacienţii care se prezintă tardiv, când este instalată insuficienţa hepatică fulminantă (în absenţa acetaminofenului în ser).[20]

Tratamentul cu N-acetilcisteină trebuie început deci în primele 8 ore de la ingestia dozelor toxice de acetaminofen, dar tratamentul este totuşi indicat chiar şi la 24 ore de la ingestie. Pe baza datelor existente, regimul de tratament pe cale orală de 72 ore (iniţial 140 mg/kg, apoi după 4 ore 70 mg/kg la fiecare 4 ore, 17 administrări în total) este la fel de eficient ca cel de 20 ore pentru situaţiile când N-acetilcisteina se administrează intravenos (150 mg/kg în 200 ml glucoză 5% în 15 minute, apoi 50 mg/kg în 500 ml G 5% în 4 ore urmată de 100 mg/kg în 1000 ml G 5% în 16 ore). La pacienţii cu istoric de abuz de alcool şi administrare de doze terapeutice sau supradoze de paracetmol s-a evidenţiat un vârf al transaminazelor de peste 800 U/L, care a avut ca rezultat o mortalitate de 32%. La această categorie, tratamentul cu NAC nu a avut o eficienţă prea mare datorită prezentării tardive la spital sau a diagnosticării întârziate.

Datele experimentale indică faptul că o combinaţie între NAC şi cimetidină (un antagonist al receptorilor H2 şi un inhibitor al enzimelor oxidative microzomiale hepatice) are un efect aditiv în tratamentul intoxicaţiei cu acetaminofen.[40]

Alt preparat recomandat ca antidot în intoxicaţia cu paracetamol, cu eficienţă comparabilă cu NAC, este metionina, care se administrează oral 2,5 g (36 mg/kg) la fiecare 4 ore, timp de 12 ore.

Toate metodele propuse pentru epurarea toxicului după absorbţie scad timpul de înjumătăţire al acetaminofenului, fiind benefice mai ales în formele grave de intoxicaţie.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel VII.5. Conduita terapeutică în faţa unei intoxicaţii acute cu acetaminofen (după [58, 105, 117, 108, 109])

Sub 8 ore de la ingestie	1. Recoltare de sânge pentru determinarea nivelului de acetaminofen; 2. Administrarea de cărbune activat 50 g (la adult) şi lavaj gastric – în cazul prezentării sub 1 oră de la ingestia toxicului; 3. Administrare de antidot – N-acetilcisteină (NAC) dacă nivelul plasmatic de paracetamol este peste cel terapeutic sau dacă au fost ingerate cantităţi > 150 mg/kg (în absenţa determinărilor plasmatice de paracetamol); 4. Determinarea timpului de protrombină (TP), INR, transaminazelor şi creatininei; 5. Întreruperea NAC dacă concentraţiile plasmatice de paracetamol sunt sub limita terapeutică; 6. Dacă pacientul este asimptomatic şi investigaţiile sunt normale, nefiind risc de complicaţii, se poate externa.
8-15 ore după ingestie	1. Recoltarea de probe biologice pentru determinarea concentraţiei plasmatice de paracetamol, TP, INR, TGO, TGP, creatinină, bilirubină, RA, lactat, pH, hemoleucogramă; 2. Administrarea de NAC imediat dacă doza ingerată a fost > 150 mg/kg; 3. Întreruperea NAC dacă concentraţiile plasmatice de paracetamol determinate sunt sub limita terapeutică; 4. În paralel cu tratamentul antidot, repetarea investigaţiilor biologice (cu excepţia concentraţiei plasmatice de acetaminofen); 5. Dacă pacientul este asimptomatic şi investigaţiile sunt normale, nefiind risc de complicaţii, se poate externa.
15-24 ore după ingestie	1. Administrarea de NAC imediat dacă doza ingerată a fost > 150 mg/kg; 2. Recoltarea de probe biologice pentru determinarea concentraţiei plasmatice de paracetamol, TP, INR, TGO, TGP, creatinină, bilirubină, fosfatemie, RA, lactat, pH, hemoleucogramă; 3. Repetarea acestor investigaţii la sfârşitul tratamentului cu NAC; 4. Dacă acestea sunt anormale sau dacă pacientul este simptomatic, se va continua tratamentul cu NAC 100 mg/kg în 1000 ml glucoză 5% timp de 16 ore, repetat până la remisia fenomenelor. 5. Monitorizarea investigaţiilor biologice.
> 24 ore de la ingestie	1. Recoltarea de probe biologice pentru determinarea concentraţiei plasmatice de paracetamol, TP, INR, TGO, TGP, creatinină, bilirubină, fosfatemie, RA, lactat, pH, hemoleucogramă; 2. Administrarea imediat de NAC dacă doza ingerată a fost > 150 mg/kg sau pacientul este simptomatic sau are analize anormale; 3. Repetarea acestor investigaţii la sfârşitul tratamentului cu NAC şi continuarea eventual a tratamentului cu NAC 10 mg/kg în 1000 ml glucoză 5%, în 16 ore, până la remisia simptomelor, dacă pacientul are risc de a dezvolta insuficienţă hepatică fulminantă.
Tratament de susţinere	1. Reechilibrare hidroelectrolitică, acido-bazică, metabolică, calorică; 2. Antiemetice: Metoclopramid 10-20 mg i.v. (până la 1 mg/kg sau 3 mg/kg/zi, în doze divizate); Ondansetron (Zofran) 0,15 mg/kg sau 8 mg i.v. la fiecare 8 ore (3 doze în total); 3. Administrare de Vitamină K_1, plasmă proaspătă, pentru tulburările de coagulare; 4. Terapia edemului cerebral în contextul encefalopatiei (manitol i.v., corticoizi, diuretice); 5. Susţinerea funcţiilor vitale.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul insuficienţei hepatice fulminante în intoxicaţia acută cu acetaminofen constă în:

⇒ tratament antidot – NAC (dacă nu a fost încă început) şi/sau se continuă tratamentul început cu 100 mg/kg în 1000 ml glucoză 5% timp de 16 ore până la revenire;
⇒ glucoză 10% i.v. pentru prevenirea hipoglicemiei, cu monitorizarea glicemiei;
⇒ antagonişti ai receptorilor H2 (ranitidină, nizatidină) i.v. pentru a reduce riscul de hemoragii gastrointestinale;
⇒ menţinerea echilibrului hidroelectrolitic şi administrare de fosfat de potasiu i.v. dacă e prezentă hipofosfatemia severă;
⇒ corectarea acidozei severe (pH < 7,2) şi monitorizarea echilibrului acidobazic;
⇒ plasmă proaspătă dacă survin sângerări active (vit.K este mai puţin eficientă);
⇒ nu se vor folosi sedative, fiind de preferat ventilaţia mecanică de la început;
⇒ manitol i.v. dacă apare encefalopatia (ar fi utilă monitorizarea presiunii intracraniene);
⇒ tratamentul infecţiilor (obişnuit sunt cu stafilococi sau cu germeni din tractul gastrointestinal);
⇒ dializă sau hemofiltrare în caz de insuficienţă renală;
⇒ transplant hepatic. [91]

Transplantul hepatic este de luat în considerare la pacienţii cu insuficienţă hepatică fulminantă care nu răspund la terapia de susţinere. Nu va fi de luat în considerare devreme (în prima săptămână), deoarece mulţi pacienţi reuşesc să se refacă, în ciuda citolizei importante din etapele iniţiale ale intoxicaţiei. Hipoglicemia recurentă, acidoza lactică (pH < 7,3 la 2 zile după ingestia toxicului şi reechilibrare hidrică), timpul de protrombină ce continuă să crească peste 100 secunde şi la 4 zile după debutul intoxicaţiei, creatinina serică > 3,4 mg/dl, encefalopatia de grad înalt (3 sau 4) şi alternativ un raport >30 al factorilor de coagulare VIII / V, sunt asociate cu un prognostic rezervat şi constituie indicaţie pentru transplantul hepatic. [47]

VII.8. Cercetări proprii - Studiu experimental asupra intoxicaţiei acute cu Panadol® (acetaminofen, paracetamol). Perspective terapeutice.

Acetaminofenul (paracetamol, n-acetil-p-aminofenol) este metabolitul activ al fenacetinei, un analgezic ce reprezintă o alternativă bună la aspirină ca agent antipiretic-analgezic. Deoarece acetaminofenul este bine tolerat, nu are multe din efectele secundare ale aspirinei şi este disponibil fără prescripţie medicală, a câştigat un loc important ca analgezic uzual pretutindeni. Intoxicaţia acută determină afectare hepatică fatală, iar numărul intoxicaţiilor voluntare şi a tentativelor de suicid cu acetaminofen au crescut alarmant în ultimii ani. [24]

Acetaminofenul, folosit frecvent în practică pentru efectele sale antalgice şi antipiretice, când este luat în cantităţi ce depăşesc dozele terapeutice cauzează necroză centrolobulară în relaţie directă cu doza.

Faptul că la studiile clinice efectuate, cazuistica cu acetaminofen a fost redusă (doar 73 cazuri în studiul retrospectiv pe 10 ani şi 5 cazuri de intoxicaţii minore, în cadrul mai multor asocieri de toxice, în studiul prospectiv), m-a determinat să aleg acetaminofenul pentru realizarea studiului experimental şi pentru studiul hipoglicemiei în intoxicaţia acută cu paracetamol, substanţă ce dă afectare hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

Câteva aspecte referitoare la metabolismul şi mecanismele toxicităţii paracetamolului, cu referire la studiile experimentale pe animale sunt trecute în revistă în continuare.

VII.8.1. Toxicitatea acetaminofenului în studiile experimentale

Iniţial, paracetamolul a fost considerat în general a fi foarte sigur. Descoperirea că paracetamolul poate cauza necroză hepatică, când este administrat în doze toxice, a venit oarecum surprinzător. În ultimii ani, atenţia s-a focalizat aproape exclusiv pe ficat.

VII.8.1.1.Toxicitatea acută

Methemoglobinemia a fost cel mai notoriu efect advers al acetanilidei şi fenacetinei şi când interesul asupra paracetamolului a renăscut la mijlocul acestui secol, s-a stabilit rapid că el are acest efect toxic la unele specii de animale, dar nu şi la om. Paracetamolul are o toxicitate acută redusă, dacă judecăm după doza letală pentru 50% din animale (DL_{50}). Rezultatele studiilor pe diverse specii de animale sunt variabile, fiind influenţate de mai mulţi factori, cum ar fi perioada de evaluare în relaţie cu momentul administrării dozei, vârsta, sexul, dieta, starea de nutriţie şi calea de administrare. Cu toate acestea au fost diferenţe importante de specie în susceptibilitatea la doza letală a paracetamolului. Şoarecii şi hamsterii sunt specii sensibile, şobolanii sunt mai rezistenţi. DL_{50} în administrarea acută a paracetamolului a fost mai mică la şoarecii în post, decât la cei hrăniţi, mai mică la şoarecii femelă decât la masculi, mai mică în administrarea peletelor subcutane, decât pe cale orală, mai redusă la şoarecii pretrataţi cu fenobarbital şi mai scăzută la şoarecii cu deficit de vitamina E, metionină sau seleniu, în dietă. Alte studii au demonstrat că în intoxicaţia acută orală, DL_{50} a fost mai mare când s-au adăugat L-cisteină şi metionină alături de paracetamol. La şobolani, doza acută letală medie DL_0 şi DL_{100} este 900 ± 800 şi respectiv 6500 ± 800 mg/kg, iar intervalul până la deces a variat invers cu doza. În studii de toxicitate acută la şobolan şi porci de Guineea (nu şi şoareci), paracetamolul a fost mai puţin toxic decât aspirina şi salicilamida, iar semnele de toxicitate au inclus o activitate redusă, o deprimare şi o scădere a frecvenţei respiratorii. Dozele ce au produs toxicitate neurologică la jumătate din numărul de animale (TD_{50}) au fost de 144-185 mg/kg la şoarece şi de 268-342 mg/kg la şobolan.

În 1966, Boyd şi Bereczky [5] au observat necroză hepatică centrolobulară la grupuri de 15-20 şobolani, cărora li s-au administrat doze de 2000-7000 mg/kg. Leziunile hepatice au fost observate doar la animalele care au murit în 1-7 zile de la administrarea dozelor, în plus fiind descrise modificări degenerative la nivelul creierului, rinichilor, glandelor salivare, tiroidei şi timusului. Sindromul toxicităţii acute a fost caracterizat de paloare, hipotermie, scăderea aportului de apă sau alimente, extensia cozii, tremor şi un răspuns redus la stimuli, iar semnele ce au precedat decesul au fost stupor şi insuficienţă respiratorie. A fost descrisă şi o scădere ponderală legată de doză, cu modificări în greutatea organelor şi a conţinutului de apă [73]. În alte studii, şobolanilor li s-a administrat 500-4000 mg/kg/zi Paracetamol, în suspensie intragastrică, 5 zile pe săptămână, pentru a determina dozele letale pentru 0, 50 şi 100% din animale, când administrarea a continuat 100 de zile. Valorile medii pentru $DL_{0(100\ zile)}$, $DL_{50(100\ zile)}$ şi $DL_{100(100\ zile)}$ au fost 413, 765 şi respectiv 1060 mg/kg/zi. La nivelul DL_0, semnele de

Scanned with OKEN Scanner

toxicitate au fost hiperreflexie, acidurie, hipertrofie cardiacă, atrofie testiculară, necroză hepatică minoră, nefrită şi susceptibilitate crescută la infecţii. La dozele cele mai mari, s-au mai adăugat anorexie, hipotermie, prostraţie, necroza glandelor salivare, atrofie timică, pneumonită şi necroză hepatică marcată, cu ciroză. [4]

VII.8.1.2.Efectele metabolice

Efectul dozelor toxice mari de paracetamol asupra metabolismului intermediar şi a altor procese au fost studiate in vivo şi pe ficat şi rinichi izolate şi perfuzate, precum şi pe fragmente tisulare, culturi de celule şi preparate mitocondriale. Acesta a avut un efect minor asupra sintezei renale de glucoză la şobolani in vivo, dar la concentraţii de 75-600 mg/l a inhibat sinteza glucozei din lactat în hepatocitele izolate şi a redus disponibilitatea adenozin trifosfatului. Inhibarea metabolismului energetic mitocondrial de către paracetamol in vitro s-a descris la concentraţii de 1500-6000 mg/l şi a fost asociată cu scăderea consumului de oxigen, scăderea sintezei de glucoză, reducerea adenozin trifosfatului hepatic, precum şi cu afectarea lanţului respirator şi modificări în potenţialul mitocondrial. Paracetamolul a inhibat respiraţia legată de NADH, iar N-acetil-p-benzochinonimina a inhibat toate fazele respiraţiei mitocondriale. [73] Inhibiţia specifică a respiraţiei celulare şi scăderea dramatică a adenozin trifosfatului produsă de paracetamol a fost determinată şi de N-acetil-p-benzochinonimină şi a precedat pierderea glutationului şi a integrităţii membranei celulare. [30, 73] Paracetamolul şi metabolitul său reactiv au avut efecte independente asupra respiraţiei hepatice şi acestea au diferit în funcţie de reversibilitate. Paracetamolul şi 3-hidroxiparacetamolul au avut aceleaşi efecte inhibitorii asupra respiraţiei mitocondriale şi asta ar putea explica acidoza şi afectarea stării de conştienţă observate uneori la pacienţii intoxicaţi cu valori plasmatice foarte mari de paracetamol. La şobolani la care s-au administrat doze de 375 şi 750 mg/kg, s-au înregistrat efecte diferite asupra metabolismului energetic mitocondrial din ficat, iar activitatea dehidrogenazelor a fost redusă chiar la doze mai mici. Modificările în temperatura fazelor de tranziţie şi a energiilor activatoare par a fi legate de efectele asupra fluidităţii membranare. Inhibiţia respiraţiei mitocondriale este un eveniment precoce în procesul hepatotoxicităţii paracetamolului. [73]

Paracetamolul determină hipoglicemie prin afectarea gluconeogenezei în intoxicaţia acută. [85] Paracetamolul interferă cu determinarea glucozei sanguine prin metode de oxidare enzimatică sau electrochimică. În cazul intoxicaţiei acute cu paracetamol, rezultatele fals crescute ale glicemiei pot conduce la gesturi terapeutice inadecvate cu consecinţe potenţial fatale. [73] La şoarece, dozele toxice de paracetamol au determinat hiperglicemie şi glicogenul hepatic a fost scăzut la un nivel similar şi în aceeaşi perioadă cu depleţia glutationului. Ambele efecte au putut fi prevenite de administrarea de N-acetilcisteină.[33] Hiperglicemia a fost asociată cu creşterea concentraţiilor de insulină imunoprecipitabilă. [34] Scăderea glicogenului hepatic produsă de dozele toxice de paracetamol la şoareci a fost asociată cu afectarea membranei plasmatice şi activarea glicogen-fosforilazei a. Deşi N-acetilcisteina a redus afectarea membranei plasmatice, nu a prevenit activarea fosforilazei a sau depleţia glicogenului.[30] Formarea legăturilor covalente paracetamol-cisteină a fost corelată cu hepatotoxicitatea, nu şi cu injuria pancreatică produsă de paracetamol şi cu creşterea concentraţiilor de insulină serică. [73]

Scanned with OKEN Scanner

La concentraţii de până la 6000 mg/l, paracetamolul inhibă rapid încorporarea ^{14}C-leucinei în proteine în hepatocite izolate de la şobolan şi după un tratament cu 750 mg/kg/zi de paracetamol timp de 6 săptămâni, a scăzut utilizarea metabolică a nitrogenului la şobolanii hrăniţi cu diete normo-proteice. După o întârziere, la şobolanii ce primeau o dietă ce conţinea 1% paracetamol timp de 10 săptămâni s-a constatat excreţia unor cantităţi mari de 5-oxoprolină (piroglutamat) în urină, ceea ce a putut fi prevenit prin adaos de metionină la dietă. 5-oxoprolinuria a reflectat depleţia aminoacizilor ce conţin sulf, cu întreruperea consecutivă a ciclului glutationului. [73]

VII.8.1.3. Toxicitatea hepatică

Deşi toxicitatea hepatică a paracetamolului a fost descoperită relativ recent, a devenit rapid un motiv de îngrijorare şi a atras multă publicitate negativă deoarece drogul este utilizat din ce în ce mai mult în intoxicaţii acute voluntare, ce se complică frecvent cu diverse grade de afectare hepatică acută. În 1966, Boyd şi Bereczky [5] au descris necroza hepatică centrolobulară extensivă la şobolanii masculi Wistar, cărora li s-au administrat doze orale de paracetamol de 2000-7000 mg/kg. Ulterior s-a descris necroza hepatică şi ciroză dependente de doza administrată la şobolani ce au primit paracetamol oral timp de 100 de zile în doze de până la 4000 mg/kg. [4] Mecanismele biochimice ale toxicităţii hepatice a paracetamolului ce implică activarea metabolică şi legarea covalentă, cu rolul protector crucial al glutationului au fost elucidate într-o serie de studii clasice de către Mitchell şi colaboratorii săi, aceste studii având ca rezultat dezvoltarea raţională a unei terapii antidot eficiente pentru intoxicaţia cu paracetamol. [64, 65, 67, 77, 78, 79, 80, 86, 87]

VII.8.1.4. Aspectele de microscopie optică

Primele studii detaliate histopatologice asupra necrozei hepatice produsă experimental de către paracetamol au fost realizate de Dixon şi colaboratorii, în 1971, la şobolani la care s-au administrat doze orale de 2500 şi 3500 mg/kg. Unii şobolani au decedat în primele 4 ore, iar supravieţuitorii au fost examinaţi în zilele 5, 7, 14, 21 şi 28. La trei din cei 5 şobolani ce au murit în primele 24 ore erau absente granulaţiile bazofilice din citoplasma hepatocitelor centrolobulare, cu degenerescenţă hidropică vacuolară şi congestie sinusoidală moderată. Când decesul a survenit între 24 şi 48 ore, s-a evidenţiat congestie hepatică importantă, cu dilatarea venei centrale şi dezorganizarea sinusoidelor din jur, care erau colmatate cu hematii. Necroza celulelor centrolobulare a fost avansată, cu dezintegrare nucleară, picnoză, cariorexis şi eozinofilie citoplasmatică. Stuctura hepatică a fost prezervată în mare, dar în unele zone, celulele anucleate eozinofilice s-au unit în mase amorfe. Extensia necrozei a variat de la zone mici ce înconjurau vena centrală la arii confluente, ce implicau regiunile centrolobulare şi mediozonale. La animalele cel mai sever afectate, vacuolizarea hidropică s-a întins spre hepatocitele periportale, bridging necrosis s-a extins în ariile rămase, astfel încât doar zonele portale au fost prezervate printre masele amorfe de hepatocite necrotizate şi hematii. La 3-5 zile, zonele centrolobulare au fost infiltrate cu macrofage şi rare polimorfonucleare neutrofile, fără a exista dovezi că necroza continuă. Un alt element la acest moment a fost regenerarea activă a hepatocitelor, cu mitoze, citoplasmă bazofilă şi

Scanned with OKEN Scanner

nuclei hipercromatici. Reţeaua de reticulină a fost prezervată, dar pierderea de hepatocite a fost întinsă. În a şaptea zi, refacerea leziunilor a fost semnificativă, ca în zilele 14, 21 şi 28, aspectul să fie normal, cu excepţia zonelor cicatriceale reziduale, unde s-a produs colapsul reticulinei. Secvenţa evenimentelor poate fi schematizată ca necroză centrolobulară urmată de infiltrare a macrofagelor, regenerare şi recuperare completă rapidă. Aspecte similare a descris şi Mitchell în 1973 [66, 67], care a mai consemnat pierderea precoce a glicogenului hepatic şi cruţarea celulelor Kupffer. Modificările survin mai rapid la şoareci, decât la şobolani, iar extinderea necrozei la diverse intervale de timp după administrarea toxicului a fost dependentă de doză la diverse specii. S-a mai descris apariţia tardivă a picăturilor de grăsime (steatoză) în hepatocitele necrozate. [73, 102]

Chiar şi la doze de paracetamol care nu produc necroză evidentă, a existat o acumulare centrolobulară a macrofagelor activate. Comparativ cu celulele Kupffer rezidente, aceste celule au fost foarte vacuolizate, de talie mai mare, cu activitate de fagocitoză mai mare şi cu nivele mai mari de migraţie. Acumularea macrofagelor şi activarea lor pare a fi mediată de factori eliberaţi din hepatocite şi este timp- şi doză-dependentă. În schimb, macrofagele par să elibereze substanţe care activează celulele endoteliale şi ambele tipuri de celule produc mediatori reactivi care au fost citotoxici pentru hepatocitele lezate. [73]

În necroza hepatică severă indusă de paracetamol, reţeaua de reticulină a lobulului hepatic a fost în mare parte prezervată şi regenerarea a survenit după infiltrarea macrofagelor. În trei până la cinci zile după administrarea unei doze toxice de paracetamol la şobolani, multe celule au aspecte de regenerare cu creşterea bazofiliei citoplasmatice, nuclei dubli şi aspecte mitotice, dar aceste modificări sunt mai puţin evidente spre ziua a şaptea. Primele semne de regenerare pot fi observate în 48 ore la şobolani şi la 24 ore la şoareci. [64, 66, 67, 73] După injuria hepatică acută determinată de paracetmol la şobolani, a existat o creştere bifazică a activităţii ornitin-decarboxilazei hepatice, o enzimă ce reflectă fazele precoce ale multiplicării celulare. Vârful precoce a precedat vârful produs prin necroza histologică, ce a fost urmată de răspunsul maximal al activităţii timidin-kinazei (ce reflectă sinteza ADN), regenerarea histologică arătată de mitoze şi reparaţia. Nu au existat semne de continuare a necrozei după 7 zile de la o doză toxică de paracetamol la şobolani, dar hepatocitele au arătat bazofilie crescută, nuclei hipercromatici şi unele aspecte mitotice. După 14 - 28 zile, aspectele histologice au revenit la normal. [73]

VII.8.1.5. Anomalii biochimice

Afectarea acută hepatică produsă de paracetamol se asociază cu o varietate de anomalii biochimice, ce sunt atribuite eliberării constituienţilor intracelulari în circulaţie, după pierderea integrităţii membranei celulare, sau interferenţei cu funcţionarea normală sau cu metabolismul celulei hepatice.

Unul dintre cei mai sensibili şi mai dramatici indicatori ai toxicităţii acute hepatice este eliberarea enzimelor intracelulare, precum lactic dehidrogenaza (LDH) şi aminotransferazele, în circulaţie. S-au observat creşteri dramatice ale activităţii aspartat şi alanin aminotransferazelor plasmatice (AST, SGOT şi respectiv ALT, SGPT), la 24 ore după administrarea la şobolani a unor doze de paracetamol de 4000 mg/kg şi a existat o corelaţie strânsă între aspectele histologice de necroză hepatică şi activitatea enzimelor

Scanned with OKEN Scanner

plasmatice. Într-un studiu mai detaliat, Dixon şi colaboratorii (1975), citat de [73], a găsit de asemenea o bună corelaţie între aspectele histologice de afectare hepatică şi transaminazele plasmatice la 24 ore după administrarea toxicului, dar relaţia a fost mai puţin evidentă în timpul recuperării, după 36-72 ore.

După administrarea unor doze orale de paracetamol de 1000 mg/kg la şobolani, a existat un patern similar al creşterii transaminazelor, cu o întârziere de 12 ore până la debutul creşterii AST şi ALT şi o valoare maximă de 56-100 ori mai mare decât valorile de control la 18 ore. Activitatea enzimelor a scăzut apoi rapid şi s-au apropiat de valorile de control după 72 ore.

Au fost numeroase studii ce au monitorizat şi activitatea altor enzime hepatice în timpul intoxicaţiei acute cu paracetamol la animalele de laborator, cum ar fi sorbitol dehidrogenaza, fosfataza alcalină sau acidă, LDH, gama-glutamiltranspeptidaza, dehidrogenaza glutamică, malic dehidrogenaza, carboxilesteraza, ornitin-carbamiltransferaza şi altele. Concluzia acestor studii a fost că în general, modificarea activităţii acestor enzime a urmat în paralel modificările transaminazelor, cu diferenţe în magnitudinea răspunsului.

În timpul refacerii după necroză hepatică masivă produsă de paracetamol, procesul de regenerare şi reparare a fost precedat de creşterea timidin kinazei hepatice şi a ornitin decarboxilazei. [73]

VII.8.1.6. Factorii ce influenţează toxicitatea hepatică în experimentele pe animale.

Hepatotoxicitatea paracetamolului depinde în principal de echilibrul între rata de formare a metabolitului său toxic şi rata sintezei glutationului hepatic. Consecutiv, mulţi factori şi tratamente au crescut sau au scăzut toxicitatea hepatică a paracetamolului şi acestea au fost legate de efectele asupra activării sale metabolice toxice sau asupra statusului glutationului hepatic.

- *Droguri şi substanţe chimice*

Toxicitatea a fost potenţată de clasicii inductori ai enzimelor citocromului P450, cum ar fi fenobarbitalul [36, 73] şi 3- metilcolantrenul. [66, 67, 73] Mulţi cercetători au găsit că este necesar pretratamentul cu aceste substanţe la speciile mai rezistente, precum şobolanii, pentru a produce o afectare hepatică cu orice doză rezonabilă de paracetamol.

A existat o protecţie hepatică bună împotriva necrozei prin administrarea de precursori ai glutationului hepatic cum este cisteina [66, 67, 73], metionina şi analogii săi. [55] N – acetilcisteina este propusă ca antidot în intoxicaţia cu paracetamol la om [78] şi s-a dovedit extrem de eficientă. N – acetilcisteina a inhibat legarea covalentă a paracetamolului în proporţie de aproximativ 70% în procesul de protecţie împotriva leziunilor hepatice, intervalul de timp între momentul administrării paracetamolului şi al acesteia fiind important pentru eficienţa produsului, de asemenea şi calea de administrare. [13, 71]

Metionina a protejat de asemenea împotriva toxicităţii paracetamolului şi a acţionat ca un precursor de glutation după conversia enzimatică în cisteină. S – adenozilmetionina, produsul primei etape a procesului a protejat ficatul şi a menţinut conţinutul de glutation al hepatocitelor umane incubate cu doze toxice de paracetamol. [73]

Scanned with OKEN Scanner

- *Etanolul*

A existat preocuparea că un consum cronic excesiv de alcool ar putea creşte hepatotoxicitatea paracetamolului la om şi această interacţiune potenţial toxică a fost studiată la animale. Situaţia a fost complicată de faptul că un consum acut are efecte opuse faţă de un consum cronic asupra toxicităţii paracetamolului, iar în intoxicaţia acută, momentul administrării etanolului în relaţie cu paracetamolul poate fi critic. Administrarea acută de etanol a protejat împotriva toxicităţii hepatice a paracetamolului şi a crescut supravieţuirea la şoareci şi şobolani. [73, 112] În contrast cu efectele administrării acute de etanol, administrarea cronică pe o perioadă de săptămâni sau luni a crescut hepatotoxicitatea paracetamolului şi a crescut mortalitatea la hamsteri, şoareci, şobolani şi babuini. [9, 73, 84]

- *Diferenţele de specie, rasă şi alte diferenţe genetice*

Încă de la primele studii despre toxicitatea hepatică a paracetamolului a devenit evident că sunt diferenţe majore în susceptibilitatea speciilor. Hamsterii şi şoarecii au fost mai sensibili, în timp ce porcii de Guineea, iepurii şi şobolanii au fost mai rezistenţi. Severitatea leziunilor hepatice s-a corelat direct la diferitele specii cu rata activării metabolice a paracetamolului şi cu rata depleţiei glutationului. [73]

- *Vârsta şi sexul*

Toxicitatea acută a paracetamolului, arătată de mortalitate şi de DL_{50} a fost mai scăzută la şoarecii şi şobolanii tineri decât la adulţi. Paracetamolul a fost mult mai toxic la şobolanii Gunn mai în vârstă decât la tineri, dar nu s-a observat o asemenea diferenţă la şobolanii Wistar. [73] Aceste diferenţe legate de vârstă în susceptibilitatea la toxicitatea paracetamolului au fost legate variabil de diferenţele în activarea metabolică, disponibilitatea glutationului, arilarea selectivă a proteinelor şi activitatea glutation peroxidazei, glutation reductazei şi superoxiddismutazei. [19, 73]

Şobolanii femelă Sprague Dawley au fost mai rezistenţi decât masculii la toxicitatea hepatică a paracetamolului, fapt ce poate fi datorat unei activări metabolice mai extensive la ultimii. [19] Castrarea şobolanilor masculi a scăzut, iar ovarectomia la şobolanii femele a crescut susceptibilitatea la efectul hepatotoxic al paracetamolului. [73]

- *Calea de administrare*

Toxicitatea paracetamolului la şobolani pare a fi mai mare după administrare intraperitoneală, decât după administrarea orală. [73] Într-un alt studiu în care paracetamolul s-a administrat intravenos, intraperitoneal şi oral, nu s-a emis nici o concluzie utilă, deoarece nu s-a obţinut un efect toxic, sau acesta a fost puţin semnificativ, indiferent de calea de administrare. [19]

- *Dieta şi nutriţia*

Toxicitatea hepatică a paracetamolului a fost crescută la şoarecii şi şobolanii cu deficienţe dietetice în proteine [55, 56], în vitamina E [54, 57, 73] şi aminoacizii cisteină şi metionină. [54, 55, 73, 83]

Susceptibilitatea la toxicitatea hepatică a paracetamolului a fost uniform crescută la şoarecii, hamsterii şi şobolanii înfometaţi, fapt ce este asociat cu scăderea conţinutului de glutation hepatic. [7, 73] Efectul postului de 18 ore a fost de înjumătăţire a DL_{50} a paracetamolului la şobolani. [55, 56] Factori farmacokinetici pot contribui la potenţarea toxicităţii de către post [83] şi postul poate reduce glutationul hepatic şi interfera cu

Scanned with OKEN Scanner

utilizarea adecvată a glutationului pentru detoxifierea metabolitului reactiv al paracetamolului. [73]

- *Ritmul circadian*

Experimental, s-a demonstrat un ritm circadian în toxicitatea acetaminofenului. Astfel, administrarea acestuia la şoareci a avut ca rezultat o letalitate maximă la ora 18^{00} (70%) şi minimă la ora 10^{00} (10%). Concentraţia de sulfhidril non-proteic hepatic a variat de asemenea într-o manieră circadiană, având o relaţie inversă cu ritmul circadian al letalităţii acetaminofenului. Timpul de înjumătăţire plasmatic al acetaminofenului a fost semnificativ scăzut la ora 10^{00}, comparativ cu ora 18^{00}. [73, 89]

VII.8.2. Terapia specifică antidot cu metionină în intoxicaţia cu acetaminofen.

Pe baza studiilor pe animal, tratamentul specific pentru intoxicaţia cu acetaminofen ar trebui să fie bazat logic pe inhibiţia formării N-acetil-p-benzochinoniminei sau pe stimularea sintezei hepatice de glutation. Până acum, doar ultimul obiectiv a avut succes în clinică. Mitchell, în studiile sale [65, 66, 67], a demonstrat că toxicitatea paracetamolului depinde de depleţia glutationului hepatic şi că legarea covalentă poate fi redusă şi necroza hepatică prevenită prin administrarea de precursori ca L-cisteină şi cisteamină. Glutationul însuşi nu a putut fi folosit şi nu a intrat în celule uşor, obţinându-se doar o protecţie parţială împotriva afectării hepatice, chiar folosindu-se doze nerealist de mari. [10, 73]

L – metionina (fig.VII.5) este un precursor de cisteină şi ca atare stimulează sinteza de glutation şi protejează animalele împotriva toxicităţii hepatice indusă de paracetamol. [53, 55, 70] Esterul N-acetil-D,L-metionină a paracetamolului a crescut de asemeni sinteza hepatică de glutation la şoarece şi a protejat faţă de toxicitatea paracetamolului. [73] S-a sugerat că problemele hepatice antrenate de supradoza de paracetamol ar putea fi evitate simplu prin adăugarea de cisteină sau de metionină la tabletele de paracetamol. [56, 70]

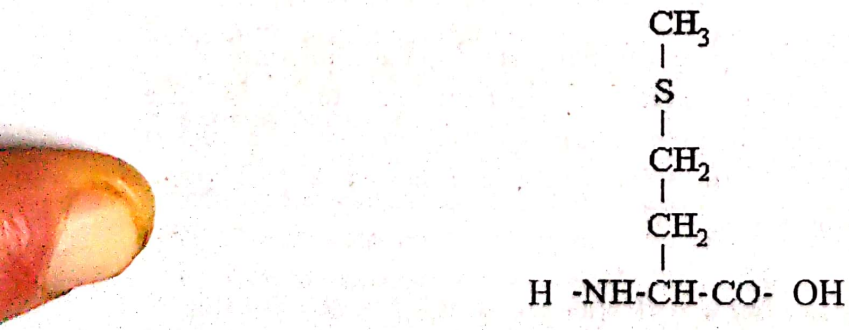


Fig.VII.5. Formula chimică a metioninei

Eficacitatea unui tratament oral precoce cu metionină a fost confirmată de un studiu clinic pe 132 de pacienţi cu intoxicaţie severă cu paracetamol. Metionina nu a mai fost eficientă când tratamentul a fost întârziat mai mult de 12 ore după ingestia paracetamolului.[106, 107] Rezultate similare se obţin cu metionină administrată intravenos, într-o doză totală de 20 g în 20 ore. [81]

Scanned with OKEN Scanner

Metionina administrată oral s-a considerat a fi la fel de eficientă ca N-acetilcisteina i.v. în prevenirea toxicităţii hepatice şi renale la pacienţii cu intoxicaţie acută cu paracetamol şi a fost promovată ca o terapie simplă, sigură şi ieftină. [14, 27, 59, 73]

Aşa cu s-a mai arătat, există diferenţe considerabile între specii în ce priveşte susceptibilitatea la efectul toxic hepatic produs de paracetamol, care se corelează cu diferenţele de activitate a căilor oxidative la aceste specii. Astfel, în timp ce doze de 750 mg/kg sunt suficiente pentru a determina necroză hepatică severă la şoareci, doze de 1250-1500 mg/kg produc necroze reduse la şobolani, în ciuda efectului letal. [66, 67] În experimentele animale, pentru testarea eficacităţii metioninei, şobolanii sunt de regulă sensibilizaţi la paracetamol printr-un pretratament cu fenobarbital sau alţi compuşi inductori ai enzimelor microzomale.

Intervalul de timp pentru dezvoltarea leziunilor hepatice la animalele de laborator este mai scurt decât la oameni. Rezultatele studiilor animale ce au investigat eficacitatea metioninei în relaţie cu momentul administrării dozelor toxice de paracetamol, nu pot fi prin urmare uşor extrapolate la om. Cu toate acestea, având în vedere rapiditatea depleţiei glutationului şi a legăturilor covalente, cu afectare hepatică consecutivă, tratamentul preventiv ar trebui aplicat rapid după administrarea dozelor toxice de paracetamol, pentru o eficacitate maximă. Studiile pe animale care au investigat eficacitatea metioninei în prevenţia afectării hepatice au implicat în majoritatea lor administrarea înainte sau simultană cu administrarea paracetamolului.

Când se administrează metionină intramuscular în doză de 7,5 mg/kg la şoareci 5 minute înainte şi 20 minute după administrarea intraperitoneală a unei doze toxice (710 mg/kg) de paracetamol, se reduce mortalitatea de la 43 la 16,7%. [96] Doza eficace de metionină a reprezentat 1-2 % din doza de paracetamol. Alte studii [63] arată că dezvoltarea leziunilor hepatice la şoarece, indicată de creşterea activităţii alanin aminotransferazei (ALAT) a fost complet prevenită de administrarea intraperitoneală a L-metioninei (1000 mg/kg) în acelaşi moment cu administrarea orală a paracetamolului (300 mg/kg). La grupul de control, care nu a primit tratament antidot, activitatea ALAT a crescut peste 16000 U/L, în timp ce la grupul tratat cu metionină activitatea ALAT a rămas în limite normale.

Alte experimente pe animale au demonstrat eficacitatea metioninei administrată după doza toxică de paracetamol. Legros [46] a tratat şoareci cu o doză letală orală de paracetamol (875 mg/kg), administrându-le apoi intraperitoneal metionină la 2 ore şi 6 ore mai târziu. Cea mai joasă doză testată a fost de 25 mg/kg, administrată de două ori, totalul reprezentând 5,7% din doza de paracetamol. Această doză a redus semnificativ mortalitatea animalelor de la 75% în grupul netratat la 20%. Mortalitatea a scăzut odată cu creşterea dozei de metionină. Doza optimă a fost de 200 mg/kg, în total reprezentând 45,7% din doza de paracetamol, care a redus mortalitatea la 3%.

Acelaşi studiu a încercat să definească limita de timp pentru eficienţa metioninei. Folosind doza de 200 mg/kg, perioada optimă a fost în primele 2 ore de la administrarea paracetamolului. În acest fel, mortalitatea a scăzut la 10%, comparativ cu 65% în grupul de control. Cu cât întârzierea în administrarea metioninei a fost mai mare, cu atât a scăzut eficacitatea sa, astfel încât după 6 ore de la administrarea paracetamolului, antidotul a fost ineficient. [82]

Deşi L – metionina este un aminoacid esenţial, s-a demonstrat că în exces este toxic. D – metionina se pare că este mai puţin toxică, probabil fiindcă nu este activă

Scanned with OKEN Scanner

metabolic ea însăşi, ci numai după convertire prin deaminare şi reaminare în forma L. Rata de conversie poate limita concentraţia celulară de L – metionină.

La şobolan, cea mai mică doză letală intraperitoneală de DL – metionină publicată în literatură a fost de 2g/kg. DL_{50} intraperitoneală la şobolan este de 4,3 g/kg. [116]

Efectele excesului de metionină au fost investigate la diverse specii şi în diferite modele de toxicitate animală.[28] Astfel, în timp ce administrarea unor doze de 492 mg/kg prin gavaj la intervale de 8 ore la porcii de Guineea a avut ca rezultat decesul lor după 42 ore şi apariţia de hipoglicemie severă, cu o scădere semnificativă a glicogenului hepatic, la şobolani, aceleaşi doze nu au avut nici un efect advers timp de 21 zile cât a durat experimentul. [28]

În ce priveşte toxicitatea metioninei în experimentele de toxicitate hepatică, există un studiu care arată că la şobolanii cu afectare hepatică metionina administrată oral poate determina encefalopatie când se administrează în combinaţie cu amoniu. Higashi [31, 32] a indus afectarea hepatică la şobolani prin administrarea de tetraclorură de carbon. Metionina s-a administrat intragastric, în doză de 3,4 g/kg, urmată de administrarea după o oră de o doză intraperitoneală de acetat de amoniu (5 mmol/kg). În timp ce la şobolanii care au primit doar metionină sau acetat de amoniu nu a apărut encefalopatie hepatică, la cei care au primit ambii agenţi în combinaţie a fost prezentă encefalopatia. Aceasta nu a apărut dacă glicina sau leucina au substituit metionina.

Când s-a variat intervalul de timp între administrarea metioninei şi acetatului de amoniu, a variat şi severitatea encefalopatiei. Encefalopatie uşoară sau medie a apărut când acetatul de amoniu s-a dat imediat sau la 30 minute după metionină. Cea mai severă encefalopatie s-a obţinut când acetatul de amoniu s-a administrat şobolanilor la 120 minute după metionină, ceea ce sugerează că metaboliţii metioninei pot fi responsabili de creşterea efectului encefalopatic al amoniului la şobolanii cu afectare hepatică. [82]

VII.8.3. Sinteza unor noi derivaţi de metionină în vederea tratamentului curativ al afectării hepatice induse de acetaminofen.

Numeroşi compuşi au fost încercaţi în studii experimentale de prevenţie şi tratament al leziunilor hepatice induse de paracetamol, aşa cum ar fi N-acetil-DL-metionină, acid 2(R,S)-n-propiltiazolidin-4-(R)-carboxilic, S-adenozil-L-metionină (ademetionină), 4-metilpirazol, S-(2-hidroxietilmercapto)-L-cisteină, S-alilmercaptocisteină, dialil disulfid singur sau combinat cu N-acetilcisteină, S-(1,2-dicarboxietil)glutation triester, taurină, sulfatul de zinc, extractul de usturoi (garlic oil) sau „jigrine" – un produs ce conţine 14 plante medicinale. [6, 8, 37, 38, 43, 69, 92, 95, 97, 110, 113, 114, 115]

Aceste date au determinat ideea sintetizei a doi noi derivaţi de metionină, **N-(m-nitrobenzoil)-L-metionină** şi **N-(m-aminobenzoil)-L-metionină**, pe care i-am încercat în tratamentul leziunilor hepatice secundare unei intoxicaţii acute cu Panadol® (paracetamol) într-un model experimental pe şobolani.

Scanned with OKEN Scanner

VII.8.3.1. Noi derivaţi de metionină, potenţial biologic activi

Printre compuşii indispensabili organismelor vii se numără şi metionina, aminoacid ce intră în compoziţia majorităţii proteinelor şi care, singur sau în amestec cu alţi aminoacizi, joacă un rol însemnat în procesele vitale.

Datorită grupei metil labilă, metionina îndeplineşte în organismele vii funcţiunea de agent de transmetilare, putând ceda grupa metil unor acceptori, transformându-se prin aceasta în homocisteină. Homocisteina se remetilează regenerând metionina prin grupa metil cedată de colină.[101] Colina, în prezenţa lipidelor ficatului este transformată în fosfolipide şi are deci o acţiune lipotropă.

Prin posibilitatea de a ceda gruparea metil, metionina prezintă o deosebită importanţă în tratarea bolilor hepatice. Astfel, metionina are activitate hepatoprotectoare în cazul unor substanţe toxice ca brombenzenul [35], tetraclorura de carbon [41, 98], clorura de vinil [88], alcool etilic [98], paracetamol în supradoză [93]. Metionina exercită alături de alte substanţe un control asupra metabolismului ficatului [93] şi o creştere a activităţii unor enzime ale ficatului cum ar fi tirozinaminotransferaza.[42]

Metionina poate da derivaţi atât la grupările aminică şi carboxilică, cât şi la gruparea tioeterică, majoritatea acestora având activitate fiziologică.

Amidele şi peptidele care conţin în moleculă metionină prezintă interes datorită acţiunii lor fiziologice şi datorită faptului că în organism pot pune în libertate metionina necesară fie în procesele de nutriţie, fie în terapie.[3]

De aceea, ne-am propus să sintetizăm noi derivaţi ai metioninei urmărind astfel o corelaţie între structura nou formată şi proprietăţile farmacologice.

În vederea obţinerii unor produşi fiziologic activi, am sintetizat, în primul rând, N-(m-nitrobenzoil)-L-metionina (NBM), prin condensarea clorurii acidului m-nitrobenzoic sintetizată după indicaţiile lui H. Meyer [60] şi L-metionină. [99]

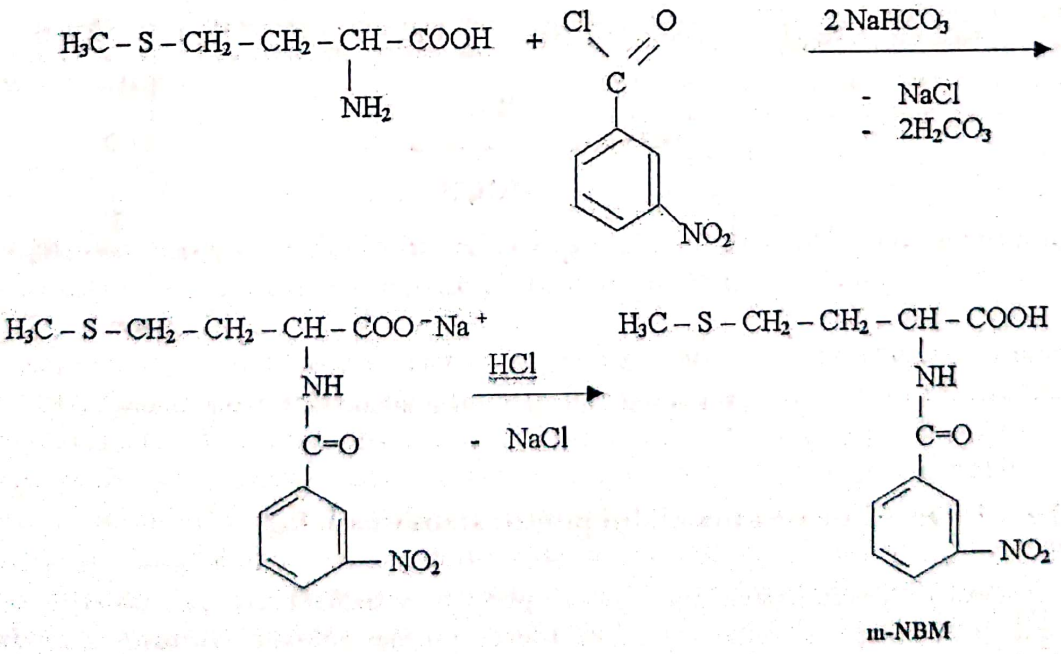


Fig.VII.6. Etapele sintezei N-(m-nitrobenzoil)-L-metioninei.

Scanned with OKEN Scanner

Structura acestui produs a fost confirmată prin analiză chimică elementală, spectrul în infraroşu şi rezonanţă magnetică nucleară.

Deoarece studiile din literatură desemnează compuşii care conţin în moleculă acid aminobenzoic drept compuşi deosebit de activi din punct de vedere fiziologic, ne-am propus să obţinem N-(m-aminobenzoil)-L-metionina (ABM) prin reducerea N-(m-nitrobenzoil)-L-metioninei (NBM) cu sulfură de amoniu. Prin barbotarea hidrogenului sulfurat într-o soluţie de N-(m-nitrobenzoil)-L-metionină (NBM) în hidroxid de amoniu 35%, se obţine sarea de amoniu a N-(m-aminobenzoil)-L-metioninei. Deoarece în timpul reacţiei rezultă sulf care poate impurifica produsul final, acesta s-a îndepărtat prin extragere în sulfură de carbon, după ce soluţia a fost acidulată cu acid clorhidric la pH = 4,5. După îndepărtarea sulfurii de carbon se continuă acidularea soluţiei apoase până la pH = 2,5 când rezultă N-(m-aminobenzoil)-L-metionina (ABM), aşa cum se observă din figura VII.7. [99]

Produsul obţinut cu un randament de 78% după recristalizare din apă la cald, se topeşte la 172 – 173 °C, iar structura lui a fost confirmată prin analiză chimică elementală şi spectrală. [1, 25]

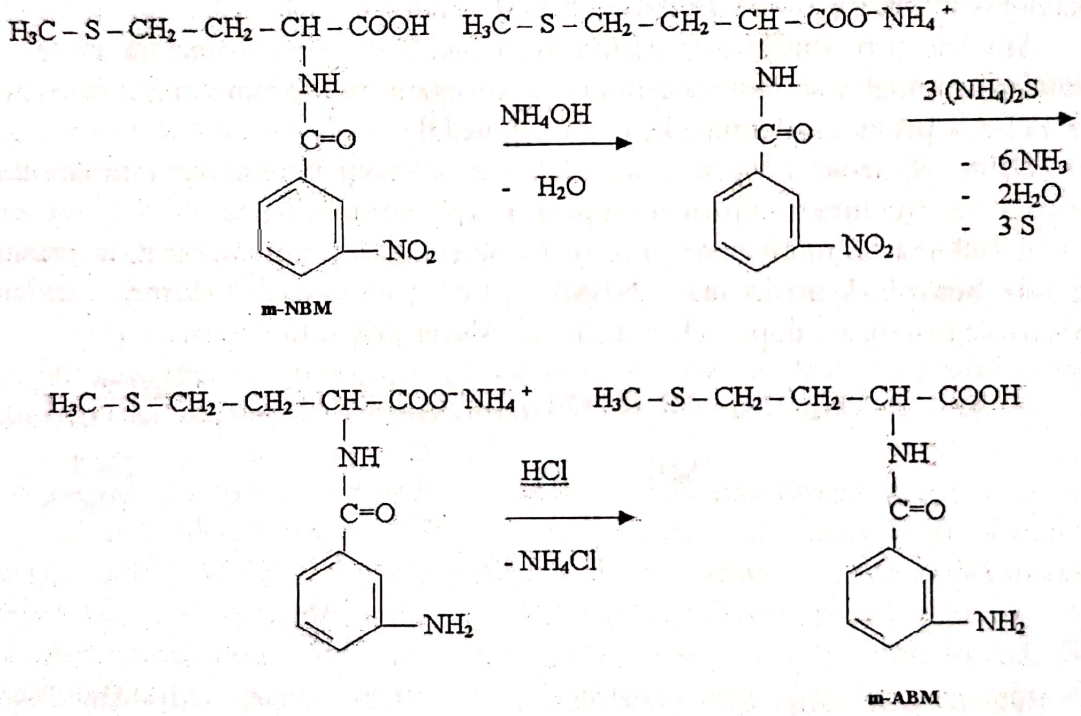


Fig.VII.7. Etapele sintezei N-(m-aminobenzoil)-L-metioninei.

VII.8.3.2. Determinarea toxicităţii pentru stabilirea DL_{50}

Pentru determinarea DL_{50} cu o precizie satisfăcătoare se cunoaşte o metodă simplă în execuţie şi care foloseşte foarte puţine animale. Această metodă poartă denumirea de metoda „creşterii şi descreşterii" („up and down") şi a fost descrisă prima dată de Dixon şi Mood. [16]

Scanned with OKEN Scanner

Compusul NBM varianta a fiind insolubil în apă, administrarea s-a făcut sub forma unei suspensii foarte fine pe cale i.p. Acesta a fost motivul pentru care s-a resintetizat compusul NBM, cu un grad mai mare de purificare, ceea ce a mărit solubilitatea, compus pe care l-am denumit NBM varianta b şi care a fost folosit în experimentul propriu-zis.

Rezultatele obţinute au fost:

- NBM varianta a: DL_{50} = 414 mg/kgc.
- ABM: DL_{50} = 490 mg/kgc (i.p.) şi 900 mg/kgc p.o.

Animalele au fost observate 7 zile, după care au fost sacrificate pentru examen anatomo-patologic (prelevare de ficat). Aspectele hepatice găsite după administrarea de DL_{50} de NBM sunt de steatoză redusă, la şobolan şi de steatoză şi inflamaţie, cu hepatocite cu modificări nucleare la şoarece (fig.VII.8,9). După administrarea DL_{50} de ABM nu s-au evidenţiat modificări evidente specifice hepatice nici la şoarece nici la şobolan. [99]

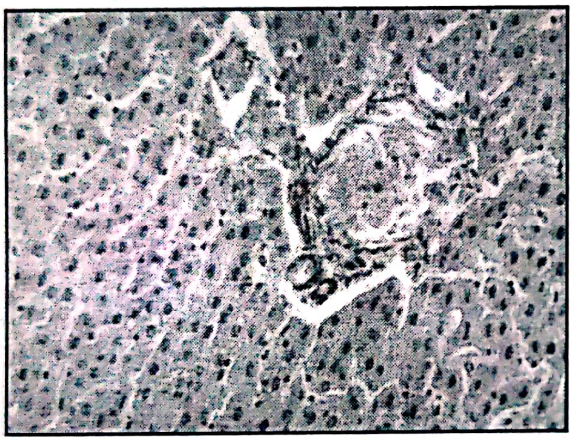


Fig. VII.8. Spaţiul portobiliar, hepatocite cu vezicule intracitoplasmatice optic goale (steatoză), la şobolan, test de toxicitate NBM. HE, x40. [99]

Fig.VII.9. Inflamaţie cronică în spaţiul portobiliar, inflamaţie pericentrovenulară; hepatocite cu modificări nucleare (distrucţii nucleare, cu condensări ale cromatinei); steatoză redusă, la şoarece, test de toxicitate NBM. HEx20. [99]

VII.8.4. Studiul hipoglicemiei în intoxicaţia acută cu Panadol® (acetaminofen, paracetamol) şi al efectului terapeutic al derivaţilor de metionină

S-au folosit şobolani Wistar masculi, cu greutăţi cuprinse între 180 ± 30 g şi vârsta de 12 săptămâni, în toate experimentele. S-au folosit următoarele loturi: **I** – 20 animale intoxicate cu Panadol® (paracetamol) folosind o doză de 7,5 g/kgc p.o.; **II** – 10 animale intoxicate cu Panadol® (paracetamol) folosind o doză de 7,5 g/kgc p.o. şi tratate cu 50 mg/kgc N-(m-nitrobenzoil)-L-metionină administrată i.p. la 30 minute de la administrarea Panadolului; **III** – 10 animale intoxicate cu Panadol® (paracetamol) folosind o doză de 7,5 g/kgc p.o. şi tratate cu 50 mg/kgc N-(m-aminobenzoil)-L-metionină (ABM) administrată i.p. la 30 minute de la administrarea Panadolului; **IV** – 10 animale martor care au primit ser fiziologic.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel VII.6. Protocoale experimentale

Tratament curativ al hepatitei toxice induse de Panadol®				
n	Ser fiziologic	Panadol® $_{7500}$ p.o.	NBM b $_{50}$ i.p.	ABM $_{50}$ i.p.
20	-	+	-	-
10	-	+	+	-
10	-	+	-	+
10	+	-	-	-

n = număr de animale

Pentru intoxicaţia acută s-a folosit produsul farmaceutic PANADOL® (PARACETAMOL) comprimate, produs al firmei SmithKline Beecham Consumer Healthcare, Brentford, TW8 9BD, UK. Fiecare comprimat conţine paracetamol 500 mg. Comprimatele s-au administrat solvite în apă distilată p.o.

Pentru tratamentul curativ al hepatitei toxice induse de paracetamol s-au folosit doi derivaţi nou sintetizaţi de metionină şi anume: N-(m-nitrobenzoil)-L-metionină (NBM), varianta **b** şi N-(m-aminobenzoil)-L-metionină (ABM). Etapele sintezei acestora şi determinările de toxicitate au fost prezentate în subcapitolul anterior.

Toate administrările s-au efectuat în intervalul 8^{30} – 10 dimineaţa. Timpii de recoltare au fost: dimineaţa la ora 8^{30}, înaintea administrării toxicului; la 24 ore de la administrarea toxicului; la 48 ore de la administrarea toxicului; la 72 ore de la administrarea toxicului; la 7 zile de la administrarea toxicului.

Probele biochimice au constat în determinarea transaminazelor (TGO, TGP), a bilirubinei totale şi a glicemiei. Probele biologice s-au determinat din plasmă heparinată, la 37 °C. Valorile normale a jeun sunt pentru şobolani masculi sunt:

- glicemie = 92,5 ± 42,5 mg/dl (valori exprimate ca medie ± deviaţia standard);
- bilirubină totală = 0,375 ± 0,175 mg/dl (valori exprimate ca medie ± deviaţia standard);
- TGO (AST) = 92 ± 18 U/L (valori exprimate ca medie ± deviaţia standard);
- TGP (ALT) = 35 ± 6 U/L (valori exprimate ca medie ± deviaţia standard).[29, 39]

Pentru examenul anatomo-patologic s-au sacrificat câte 5 animale la 24 şi 48 ore din lotul I. La 7 zile, toate animalele au fost sacrificate prin secţionarea carotidei şi prelevarea de ficat pentru examenul anatomopatologic. Toate fragmentele de ficat s-au examinat în microscopie optică pentru evaluarea injuriei celulare. Examinarea microscopică s-a realizat „orb", fără ca examinatorul să ştie ce probă este şi de la ce lot provine. S-a utilizat o scală arbitrară pentru a grada probele, după următoarea clasificare: gradul 0 – fără evidenţe de necroză celulară; gradul 1 – necroză limitată la regiunile din jurul venei centrale; gradul 2 – necroză extinsă dincolo de vena centrală, dar nu şi în spaţiile portale; gradul 3 – necroză extinsă în spaţiile porte, în unele zone; gradul 4 – necroză severă generalizată. Necroza celulară, inflamaţia şi microveziculaţia au fost considerate semne de afectare toxică.

Analiza statistică a datelor s-a efectuat folosind modulul de analiză statistică din programul Excel (Microsoft Office 2000). Rezultatele obţinute au fost exprimate prin indicatori de tendinţă centrală (pentru fiecare lot s-a calculat media şi deviaţia standard). Comparaţia între loturile de animale s-a realizat cu ajutorul testelor de semnificaţie

Scanned with OKEN Scanner

statistică „t" Student-Fischer, pentru variabilele cantitative. Rezultatele au fost analizate şi global, folosind analiza de varianţă ANOVA.

Şobolanii intoxicaţi acut cu Panadol® (paracetamol) au prezentat o formă clinică de gravitate medie a intoxicaţiei acute şi nu s-a înregistrat mortalitate timp de 7 zile, cât a durat experimentul.

A. Parametrii biochimici

Glicemia s-a menţinut la valori normale pe durata desfăşurării experimentului şi nu s-au înregistrat hipoglicemii la nici unul dintre animalele intoxicate. La loturile care au primit tratament, glicemiile s-au situat la valori mai mari decât la lotul intoxicat, cu diferenţe semnificative din punct de vedere statistic la 7 zile, pentru ambele loturi tratate, comparativ cu lotul intoxicat, fără tratament (I şi II: $p = 0.0043$; I şi III: $p = 0.00025$).

De asemeni, lotul tratat cu ABM, a prezentat glicemii semnificativ statistic mai mari şi la 24 ore de la administrarea toxicului ($p = 0.0023$), comparativ cu lotul intoxicat (fig.VII.10). [49]

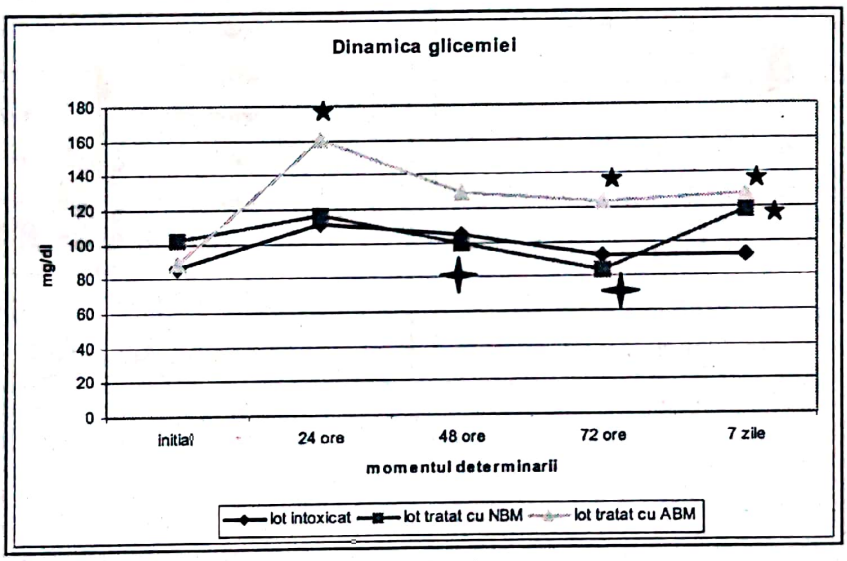


Fig. VII.10. Evoluţia glicemiei la loturile urmărite.
★ valori semnificative statistic cu t-test între lotul I şi III, I şi II;
✦ valori semnificative statistic cu t-test între lotul II şi III;.

Bilirubina totală a avut o creştere peste normal la lotul intoxicat cu Panadol® (paracetamol) la 24 ore după administrarea toxicului, urmată de o scădere la 48 ore spre valorile normale, care s-a menţinut ulterior la 72 ore şi la 7 zile la valori apropiate de limita superioară a normalului.

Variaţia bilirubinei la lotul intoxicat cu Panadol® (paracetamol) şi tratate cu NBM b (lot II) a fost între limite normale pe toată durata examinării, la 24 ore bilirubina la lotul tratat fiind semnificativ mai redusă decât la lotul intoxicat şi netratat.

La lotul intoxicat cu Panadol® (paracetamol) şi tratat cu ABM (lot III) a existat la 24 ore o uşoară creştere a bilirubinei, ca şi la 72 ore şi 7 zile, fără a fi valori semnificative statistic.

Scanned with OKEN Scanner

În ce priveşte transaminazele, TGO a avut o creştere începând de la 24 ore de la intoxicaţie, cu un maxim la 48 ore, după care a început să scadă, atingând la 7 zile valori de aproape două ori mai mari ca normalul la lotul intoxicat cu Panadol®.

La lotul intoxicat şi tratat cu ABM (lot III), TGO a avut creşteri mai mici, comparativ cu lotul netratat. Astfel, la 24 ore, a existat o diferenţă semnificativă statistic între valorile TGO la lotul intoxicat, netratat, comparativ cu lotul intoxicat care a primit tratament cu ABM ($p = 0.0025$). Acelaşi aspect se constată şi la 48 ore între loturile I şi III ($p = 0.00028$). La 7 zile, valorile TGO s-au normalizat pentru lotul tratat cu ABM.

Lotul II, intoxicat şi tratat cu NBM **b**, a avut valori ale TGO mai mici decât cele de la lotul intoxicat şi netratat, dar fără diferenţe semnificative statistic, valoarea TGO ajungând aproape de normal, la lotul tratat cu NBM **b**, la 7 zile (fig.VII.11).
Diferenţele semnificative statistic între loturile I şi III confirmate şi prin ANOVA ($p = 0.000155$).

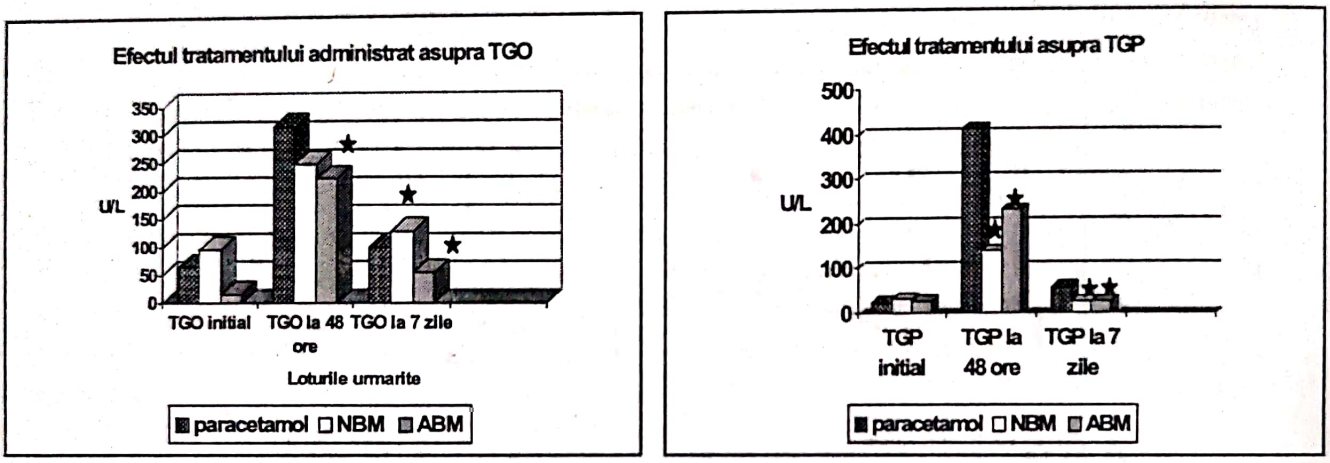


Fig. VII.11. Efectul tratamentului asupra TGO şi TGP în intoxicaţia cu paracetamol.
★ $p < 0,05$

În ce priveşte evoluţia TGP la lotul intoxicat cu Panadol® (paracetamol) aceasta a avut o creştere (de peste 4 ori normalul) începând de la 24 ore de la intoxicaţie, cu un maxim la 48 ore (peste 10 ori normalul), după care a început să scadă, atingând la 7 zile valori de aproape două ori mai mari ca normalul.

La lotul intoxicat şi tratat cu NBM **b** (lot II), TGP a avut creşteri mai mici, comparativ cu lotul netratat, iar la 7 zile, valorile TGP s-au normalizat. Diferenţele între loturile I şi II au fost semnificative statistic la 48 ore ($p=0.000005$) şi la 7 zile ($p=0.0000078$).

Lotul intoxicat şi tratat cu ABM (lot III) a avut valori ale TGP semnificativ mai mici decât la lotul intoxicat şi netratat la 48 ore ($p = 0.043$) şi la 7 zile ($p= 0.00007$), când TGP a revenit la normal, la lotul III. Între cele două loturi tratate, a existat o diferenţă semnificativă statistic privind valorile TGP la 48 ore, lotul tratat cu ABM având transaminaze mai mici decât lotul tratat cu NBM **b**.

Tratamentul şobolanilor intoxicaţi acut cu Panadol® (paracetamol) cu derivaţii NBM **b** şi ABM a avut ca rezultat o scădere, semnificativă din punct de vedere statistic, a creşterii transaminazelor la 24 ore (pentru TGO) şi la 48 ore şi la 7 zile de la administrarea toxicului, pentru ambele enzime, grăbind vindecarea leziunilor hepatice.

Scanned with OKEN Scanner

Global, rezultatele au fost semnificative din punct de vedere statistic şi prin ANOVA, pentru tratamentul cu ambii derivaţi de metionină. A existat o diferenţă semnificativă statistic între loturile intoxicate care au primit tratament cu NBM **b**, comparativ cu ABM, în sensul că derivatul ABM este mai eficient.

B. Aspectele anatomopatologice

Examinarea anatomopatologică a fost făcută după cum urmează: la 5 şobolani intoxicaţi cu Panadol® (paracetamol) 7,5 g/kgc, ficatul s-a examinat după sacrificarea animalelor la 24 ore de la administrarea toxicului; la 5 şobolani intoxicaţi cu Panadol® (paracetamol) 7,5 g/kgc, ficatul s-a examinat după sacrificarea animalelor la 48 ore de la administrarea toxicului; la 10 şobolani intoxicaţi cu Panadol® (paracetamol) 7,5 g/kgc, ficatul s-a examinat după sacrificarea animalelor la 7 zile de la administrarea toxicului; la 10 şobolani intoxicaţi cu Panadol® (paracetamol) 7,5 g/kgc şi trataţi cu NBM **b** 50 mg/kgc, ficatul s-a examinat după sacrificarea animalelor la 7 zile de la administrarea toxicului; la 10 şobolani intoxicaţi cu Panadol® (paracetamol) 7,5 g/kgc şi trataţi cu ABM 50 mg/kgc, ficatul s-a examinat după sacrificarea animalelor la 7 zile de la administrarea toxicului; la cei 10 şobolani martor ficatul s-a examinat după sacrificare, la 7 zile de la debutul experimentului.

Aspectele înregistrate la 24 ore de la administrarea toxicului, la animalele netratate, au constat în arii reduse de necroză pericentrolobulară, necroze hepatocitare izolate şi leziuni celulare de tip steatoză şi degenerescenţă vacuolară în jurul venei centrolobulare (fig.VII.12, VII.13).

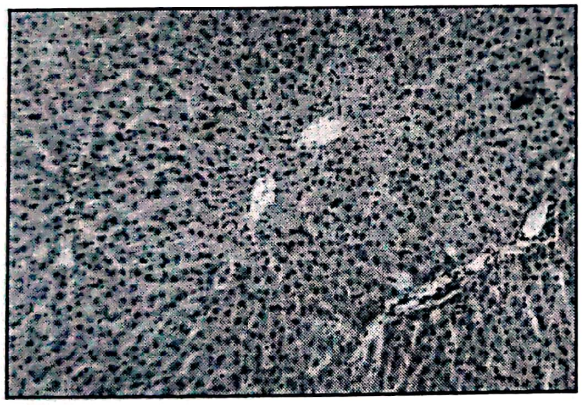


Fig.VII.12. Necroză hepatocitară redusă pericentrovenulară, la animal intoxicat şi netratat. la 24 ore. HE x 20.

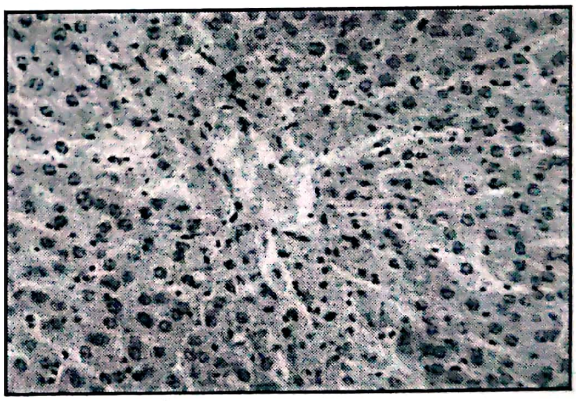


Fig.VII.13. Necroze hepatocitare izolate şi leziuni celulare de tip steatoză şi degenerescenţă vacuolară, în jurul venei centrolobulare, la animal intoxicat, netratat, la 24 ore de la administrarea toxicului. HE x 40. [51]

La 48 ore de la administrarea toxicului, la animalele netratate, se constată numeroase arii necrotice, arii de degenerescenţă vacuolară şi corpi Councilman (hepatocite retractate cu citoplasmă bazofilă, ce sugerează necroze apoptotice) aşa cum se observă în fig.VII.14. În jurul venei centrolobulare hepatocitele prezintă degenerescenţă vacuolară şi hidropică şi apar zone de necroză masivă (fig.VII.15, VII.16, VII.17, VII.18, VII.20, VII.21, VII.22). Pe alte secţiuni, în jurul venei centrolobulare încep să apară hepatocite cu aspecte de regenerare (fig. VII.19).

Scanned with OKEN Scanner

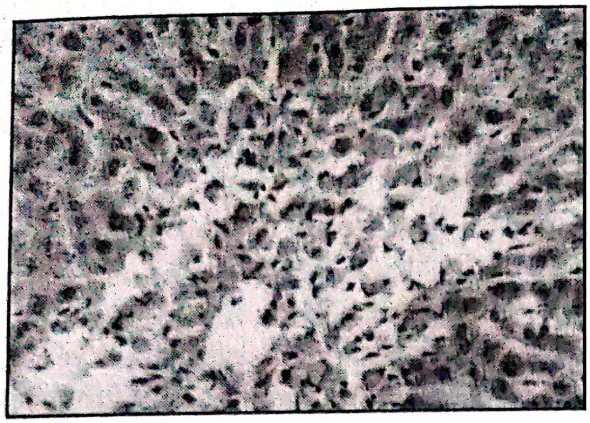


Fig.VII.14. Necroze litice şi corpi Councilman, la animal intoxicat, netratat, la 48 ore de la administrarea toxicului. HEx 40. [51]

Fig.VII.15. Vena centrolobulară cu hepatocite în jur cu degenerescenţă vacuolară şi zone de necroză, la 48 ore de la administrarea acetaminofenului, la animal netratat. HE. x 20.

Fig.VII.16. Arii de necroză şi arii de degenerescenţă vacuolară, la animal intoxicat, netratat, la 48 ore de la administrarea toxicului. HE, x 10.

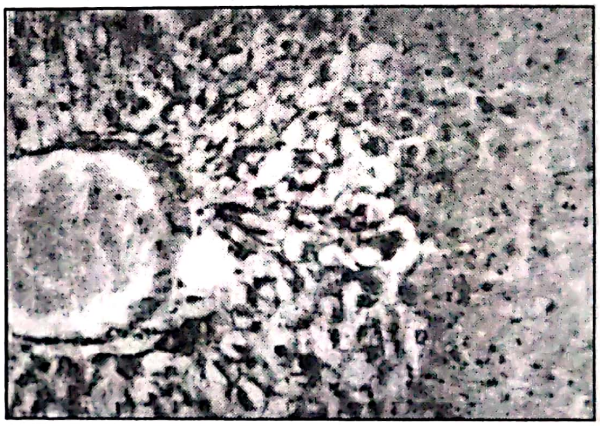


Fig.VII.17. Parţial se observă vena centrolobulară. În jur, hepatocite cu degenerescenţă vacuolară şi hidropică şi zone de necroză, la 48 ore de la intoxicaţia cu acetaminofen. la animal netratat. HE. x 40.

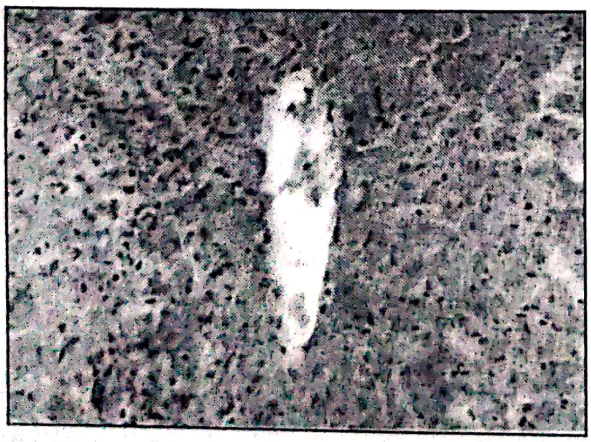


Fig.VII.18. Necroză masivă în jurul venei centrolobulare, la animal intoxicat, netratat, la 48 ore de la intoxicaţie. HE, x 40.

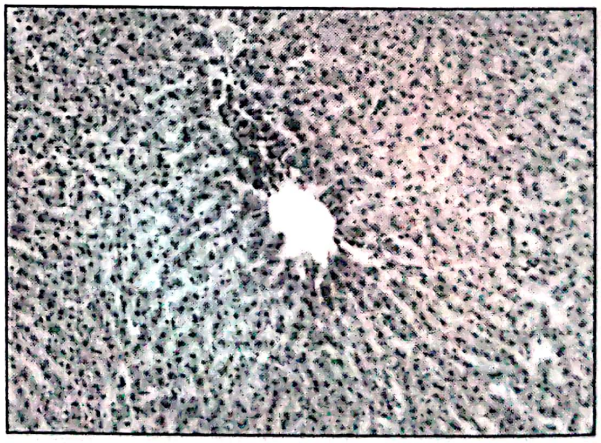


Fig.VII.19. Vena centrolobulară, aspecte de regenerare, la 48 ore de la intoxicaţie. HE, x 20.

Scanned with OKEN Scanner

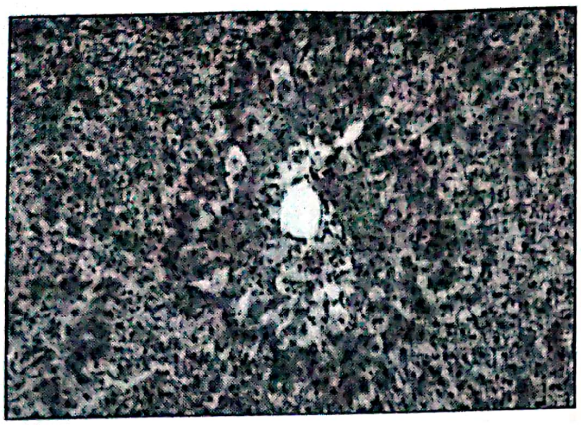


Fig.VII.20. Vena centrolobulară, necroze pericentrolobulare asociate cu hiperplazie micronodulară Kupfferiană, apoi o zonă de hepatocite cvasi-normale, iar la periferie degenerescenţă vacuolară, la 48 ore de la intoxicaţie, animal netratat. HE, x 20.[51]

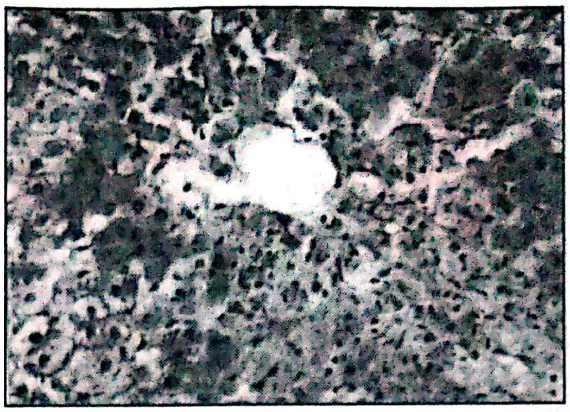


Fig.VII.21. Vena centrolobulară, hepatocite normale şi altele necrozate, la 48 ore de la intoxicaţie, animal netratat. HE, x 40.

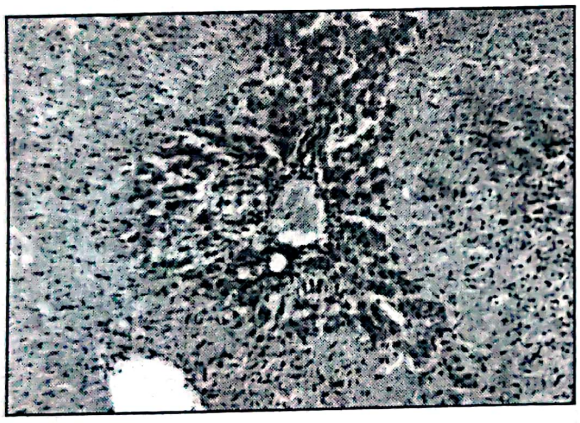


Fig.VII.22. Insulă de hepatocite restante în arie largă de necroză, la 48 ore de la intoxicaţie, animal netratat. HE, x 20.

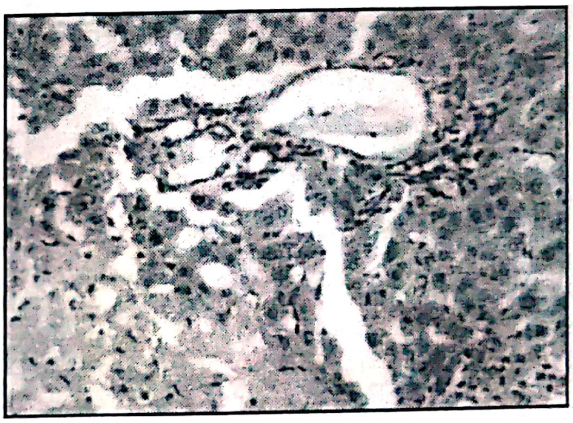


Fig.VII.23. Spaţiul portobiliar – hepatocite prezervate, unele cu aspect de regenerare (binucleate); într-un colţ al imaginii – o mică zonă de necroză din zona de necroză pericentrovenulară, la 7 zile. HE, x40

La 7 zile de la administrarea toxicului la animalele netratate se evidenţiază arii largi de necroză pericentrolobulară, ariile de necroză încep să fie organizate conjunctiv, cu benzi de fibroză şi celule inflamatorii mononucleate (fig.VII.25, VII.28). Hepatocitele prezintă degenerescenţă vacuolară, sunt şi hepatocite binucleate sau cu nucleomegalie şi nucleoli evidenţi, ce sugerează aspecte regenerative (fig.VII.23, VII.26, VII.29). La 7 zile de la administrarea toxicului se constată păstrarea hepatocitelor periportale, alături de zonele de necroză centrolobulară (fig. VII.24). Pe alte secţiuni se remarcă degenerescenţă vacuolară masivă, fără necroză (fig. VII.27).

Scanned with OKEN Scanner

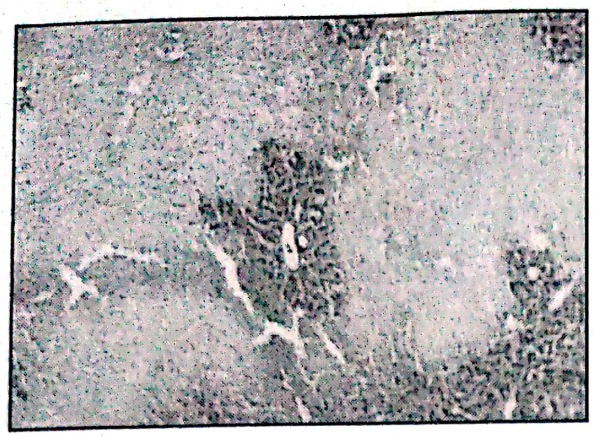


Fig.VII.24. Arii largi de necroză peri-centrovenulară, cu păstrarea hepatocitelor periportale, la animal intoxicat, la 7 zile de la administrarea toxicului. HEx10. [51]

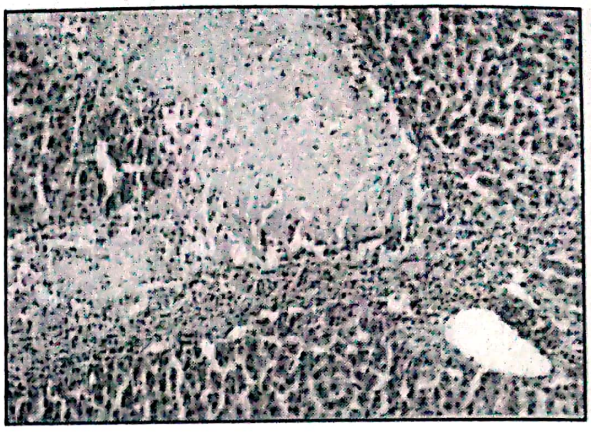


Fig.VII.25. Arie de necroză care începe sa fie organizată conjunctiv, cu benzi de fibroză şi celule inflamatorii mononucleate, la animal intoxicat, la 7 zile de la administrarea toxicului. HEx 20.[51]

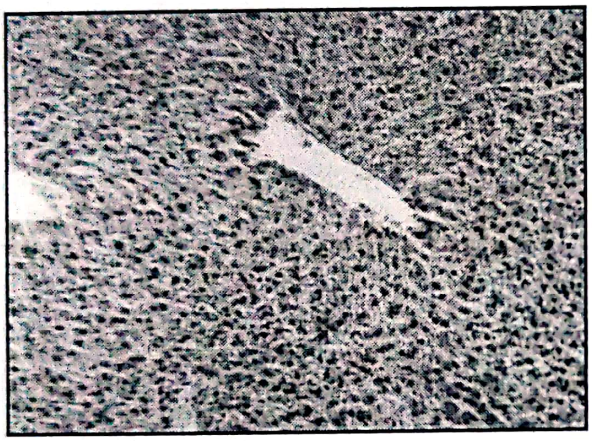


Fig.VII.26. Vena centrolobulară şi degenerescenţă vacuolară în spaţiul portobiliar, la animal intoxicat şi netratat, la 7 zile de la administrarea toxicului. HE x20.

Fig.VII.27. Degenerescenţă vacuolară importantă, fără necroză, la animal intoxicat şi netratat, la 7 zile de la intoxicaţie. HE, x 40.

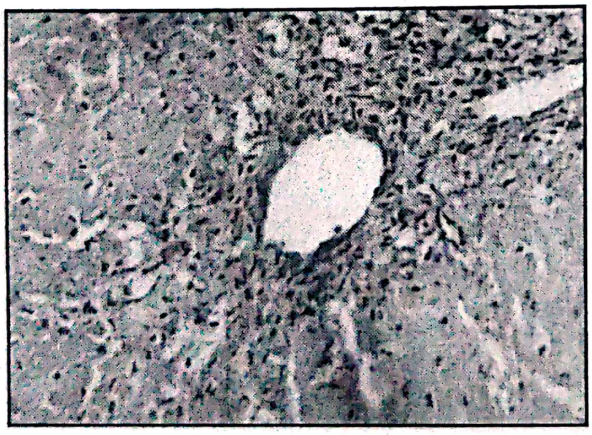


Fig.VII.28. Arie largă de necroză eozinofilă pericentrolobulară, animal intoxicat la 7 zile. HE x40.[51]

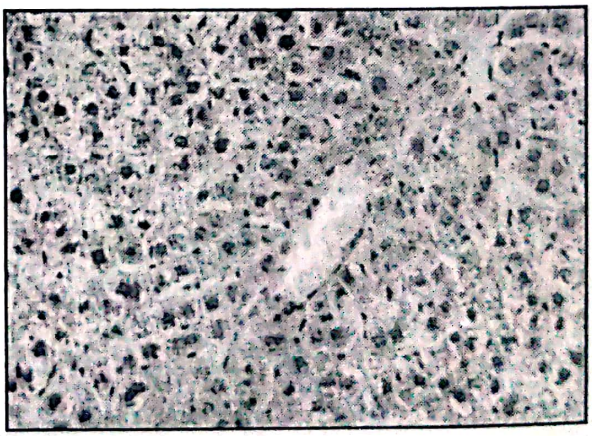


Fig.VII.29. Hepatocite cu degenerescenţă vacuolară şi hepatocite binucleate sau cu nucleomegalie şi nucleoli evidenţi (aspecte de regenerare), la 7 zile de la administrarea toxicului. HE x 40.[51]

Scanned with OKEN Scanner

La lotul intoxicat şi tratat cu NBM **b**, la 7 zile se constată aspecte reduse de degenerescenţă vacuolară şi rare zone de steatoză (fig.VII.30, VII.31).

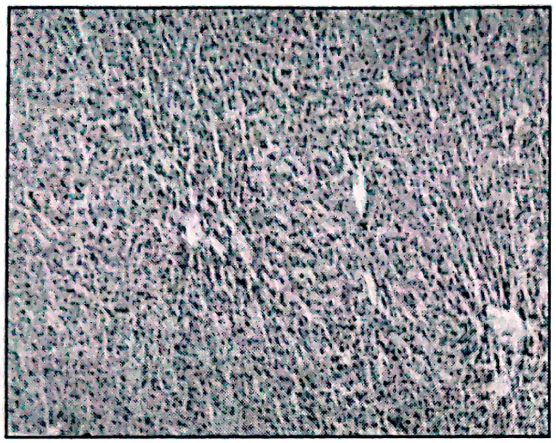


Fig.VII.30. Aspecte de degenerescenţă granulo-vacuolară redusă, la animal intoxicat şi tratat cu NBM **b**, la 7 zile. HE, x 10.[99]

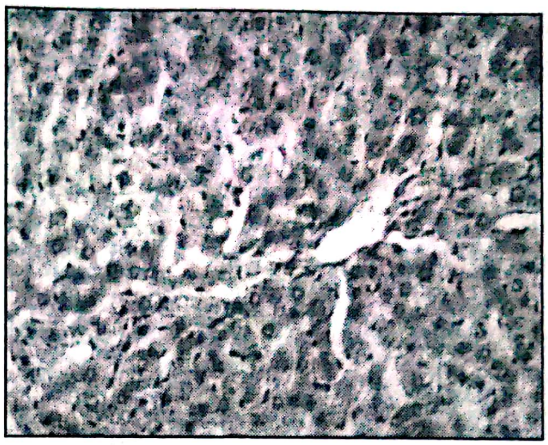


Fig.VII.31. Steatoză şi degenerescenţă vacuolară reduse, la animal intoxicat şi tratat cu NBM **b**, la 7 zile. HE, x 40.

La lotul intoxicat şi tratat cu ABM, la 7 zile nu se evidenţiază modificări evidente specifice (fig.VII.32, VII.33).

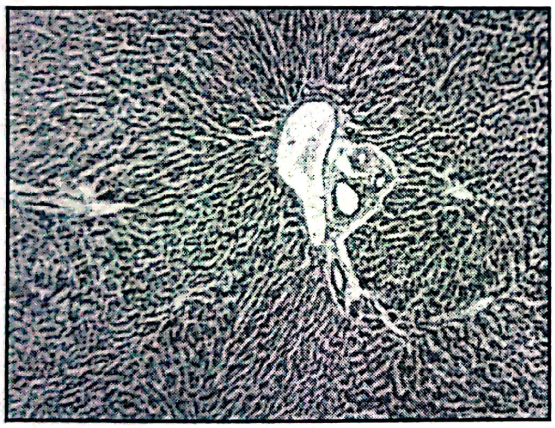


Fig.VII.32. Spaţiul portobiliar şi cordoane de hepatocite normale (animal intoxicat şi tratat cu ABM, la 7 zile). HE x 10.[99]

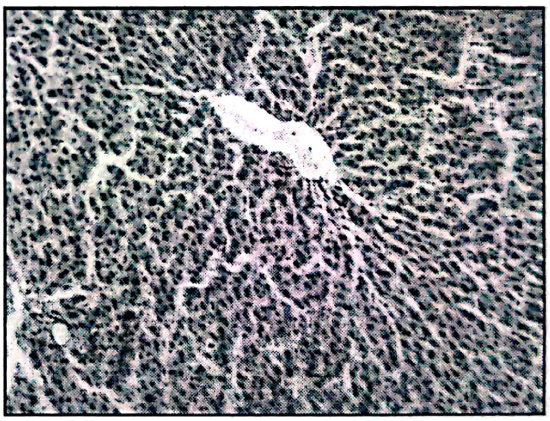


Fig.VII.33. Spaţiul portobiliar şi cordoane de hepatocite normale, la animal tratat cu ABM, la 7 zile. HE x 20.[50]

La lotul martor se constată aspect hepatic normal. Scorul mediu de necroză hepatică are o evoluţie progresiv crescândă pe măsură ce trece timpul de la administrarea toxicului. Astfel, acesta are valoarea maximă la 7 zile de la administrarea toxicului, în studiul nostru. Aspectele de regenerare încep să apară de la 48 ore, dar sunt mai evidente la 7 zile de la intoxicaţia acută. În ce priveşte loturile intoxicate care au primit tratament, acesta a determinat o scădere a acestui scor la valori comparative cu cele obţinute la lotul martor (pentru lotul tratat cu ABM) şi la valori mult mai scăzute comparativ cu lotul intoxicat şi netratat (pentru ambele tipuri de tratament).

Scanned with OKEN Scanner

VII.8.4.3. Concluziile studiului.

Paracetamolul este o substanţă cu efect hepatotoxic direct (tip I), prin urmare intoxicaţia este doză-dependentă şi reproductibilă. La şobolani, afectarea celulei hepatice survine mai rapid ca la om, dar patogeneza pare să fie aceeaşi.

În cazul intoxicaţiei cu acetaminofen (paracetamol), căile majore de metabolizare a acestuia (ex conjugarea cu acid glucuronic sau sulfuric) devin saturate. Prin urmare, mari cantităţi de paracetamol sunt oxidate într-un metabolit înalt reactiv, N-acetil-p-benzochinonimină (NAPQI) prin intermediul sistemului P450. Acest metabolit este detoxifiat de glutation (GSH), cu care formează 3-(GSH-S-il)acetaminofen.[104]

Nivelul de glutation este prin urmare redus şi când acest nivel scade sub o valoare critică (aproximativ 30% din depozitul normal), NAPQI se leagă covalent de macromolecule în hepatocite, ceea ce are drept rezultat necroza celulară. [12, 62, 67, 75]

Necroza începe în regiunea centrolobulară, deoarece celulele din acestă zonă au cele mai mari nivele de citocrom P450 (CYP).[11]

Efectul doză-dependent al intoxicaţiei cu paracetamol, care separă formele non-letale de formele letale de intoxicaţie, este probabil legat de extensia afectării celulare hepatice. Formarea compusului 3-(cistein-S-il)acetaminofen care precede apariţia necrozei, progresează din zone perivenulară, unde isozimele CYP sunt mai abundente, spre zonele periportale. Injuria celulară hepatică este estimată de creşterea transaminazelor, în special ALAT şi este cea mai intensă în timpul primelor 36-48 ore. Extensia necrozei celulelor hepatice are o progresie dependentă de doză dinspre zona perivenulară spre zona periportală. În final, supradoza de acetaminofen cu necroză generalizată poate determina insuficienţă hepatică fulminantă şi moarte.

Boyd şi Bereczky [5] au descris necroza hepatică centrolobulară extensivă cu congestie sinusoidală la şobolanii masculi Wistar, cărora li s-a administrat doze orale de paracetamol de 2000-7000 mg/kg, necroza hepatică fiind leziunea principală la animalele ce au decedat în primele 1-7 zile.

Studiul nostru efectuat asupra toxicităţii acute a Panadol®-ului, a avut rezultate similare cu cele raportate de studiile lui Walker (1974), Dixon (1975) şi Buttar (1976), citaţi de Prescott.[73]

Nivelul cel mai mare de activitate a transaminazelor după administrarea unei doze toxice de 7,5 g/kg s-a obţinut la 48 ore (aproximativ 20 ori valorile normale), după care valorile au început să revină spre valorile de control (înregistrate la momentul iniţial), fără a le atinge totuşi la 7 zile de la administrarea toxicului, moment când s-au sacrificat animalele.

Nu s-a înregistrat mortalitate pe durata celor 7 zile de desfăşurare a experimentului, deoarece, aşa cum am mai arătat, forma clinică de intoxicaţie a fost una de gravitate medie, în ciuda dozelor mari de toxic folosite (7500 mg/kgc p.o.). Explicaţia fenomenului poate fi discutată astfel:

⇒ şobolanii sunt o specie ceva mai rezistentă la efectul hepatotoxic al acetaminofenului, comparativ cu şoarecii (am preferat un experiment pe şobolani fiindcă am procurat mai uşor aceste animale şi am avut la dispoziţie vase mai mari pentru recoltările de sânge care s-au făcut aproape zilnic pe durata desfăşurării experimentului);

Scanned with OKEN Scanner

⇒ administrarea p.o. a toxicului este ceva mai puţin nocivă decât cea injectabilă (noi am administrat toxicul p.o. în dorinţa de a reproduce intoxicaţia din clinică, unde pacienţii ingeră paracetamolul pe cale orală);

⇒ ritmul circadian intervine în toxicitatea paracetamolului şi implicit în cifrele mortalităţii, acestea fiind mai mari la ora 18^{00} şi mai reduse la ora 10^{00} [89] În experimentul nostru, din motive tehnice, toate administrările s-au făcut între orele 8^{30} şi 10^{00} dimineaţa, ceea ce ar putea fi o explicaţie a absenţei mortalităţii.

Am dorit să evidenţiem hipoglicemia ce este descrisă în literatură că apare în intoxicaţia acută cu acetaminofen cu afectare hepatică. Paracetamolul determină hipoglicemie prin afectarea gluconeogenezei în intoxicaţia acută. [85] Hipoglicemia a mai fost observată când paracetamolul se foloseşte în asociere cu d-propoxifen.[73] În contrast cu aceste date, hiperglicemia cu un răspuns diminuat la insulină şi toleranţă scăzută la glucoză s-au citat la pacienţii cu forme uşoare-medii de intoxicaţie acută cu paracetamol. [85, 103] La şoarece, dozele toxice de paracetamol au determinat hiperglicemie şi glicogenul hepatic a fost scăzut la un nivel similar şi în aceeaşi perioadă cu depleţia glutationului. Hiperglicemia a fost asociată cu creşterea concentraţiilor de insulină imunoprecipitabilă. [34] Scăderea glicogenului hepatic produsă de dozele toxice de paracetamol la şoareci a fost asociată cu afectarea membranei plasmatice şi activarea glicogen-fosforilazei a.

În experimentul nostru, la lotul intoxicat cu Panadol® (paracetamol) şi netratat, glicemia s-a menţinut între limitele normale pentru specie, cu o uşoară creştere în primele 24 ore, însă nesemnificativă statistic. Explicaţia rezidă în gravitatea formei clinice de intoxicaţie, studiul nostru producând o formă clinică de gravitate medie a intoxicaţiei, care se asociază cu hiperglicemie, nu cu hipoglicemie. Aceasta are semnificaţie de prognostic rezervat în intoxicaţia cu acetaminofen şi este consecinţa insuficienţei hepatice acute produsă de toxic. Dat fiind că şobolanii sunt relativ rezistenţi la afectarea hepatică determinată de paracetamol, este nevoie probabil de un pretratament cu inductori enzimatici de tipul fenobarbitalului sau alcoolului etilic pentru a obţine leziuni hepatice mai grave, care să se însoţească de hipoglicemie.

Lotul tratat cu **N-(m-nitrobenzoil)-L-metionină (NBM)** nu a prezentat diferenţe semnificative privind evoluţia glicemiilor pe durata desfăşurării experimentului. Lotul tratat cu **N-(m-aminobenzoil)-L-metionină (ABM)** a prezentat glicemii mai mari, cu diferenţe semnificative statistic, comparativ cu lotul intoxicat. Ca o speculaţie, putem aprecia faptul că dacă am obţine hipoglicemie în intoxicaţia acută cu paracetamol, tratamentul cu **N-(m-aminobenzoil)-L-metionină** ar proteja împotriva acesteia, deoarece determină valori glicemice mai mari decât cele obţinute în absenţa tratamentului. [49]

Studiul histopatologic efectuat asupra lotului intoxicat şi netratat a confirmat rezultatele altor studii din literatură şi leziunile au avut o evoluţie paralelă cu valorile transaminazelor. [73]

Astfel, la 24 ore de la administrarea toxicului am surprins aceleaşi aspecte de degenerescenţă hidropică vacuolară şi congestie sinusoidală moderată, consemnate de Dixon. La 48 ore de la administrarea toxicului, aspectele histopatologice înregistrate sunt concordante cu rezultatele biochimice (transaminaze crescute de aproximativ 20 ori valoarea de control), constând în necroza avansată a celulelor centrolobulare. Extensia necrozei a variat de la zone mici ce înconjurau vena centrală la arii confluente, ce

Scanned with OKEN Scanner

implicau regiunile centrolobulare şi mediozonale. La animalele cel mai sever afectate, vacuolizarea hidropică s-a întins spre hepatocitele periportale. Multe celule au aspecte de regenerare cu creşterea bazofiliei citoplasmatice, nuclei dubli şi aspecte mitotice, dar aceste modificări sunt mai puţin evidente spre ziua a şaptea, aspecte menţionate şi de Mitchell et al. 1973, Dixon et al. 1975, Juzwiak et al., 1992, citaţi de Prescott. [17, 72, 73]

În prezent, N-acetilcisteina este tratamentul clinic recomandat pentru pacienţii cu intoxicaţie cu paracetamol, în pericol de a prezenta afectare hepatică. Mecanismul de acţiune al N-acetilcisteinei este de creştere a nivelului de glutation în citosolul hepatic şi mitocondrie prin asigurarea cisteinei pentru biosinteza N-acetilcisteinei şi astfel de a detoxifia metabolitul înalt reactiv şi citotoxic NAPQI format pe calea citocromului P450 2E1.[67]

O formă orală de metionină, care este precursorul solubil al cisteinei este utilizat uneori ca antidot şi a fost combinat cu paracetamolul în unele preparate medicamentoase răspândite.[110]

Experimentele efectuate pe şobolani au demonstrat efectul preventiv al metioninei asupra leziunilor hepatice induse de acetaminofen. Astfel administrarea unei doze de 7 g/kg paracetamol la şobolan a determinat leziuni hepatice cuantificate de creşterea transaminazelor şi de examenul histopatologic hepatic. Administrarea unei doze de metionină de 10% din doza de paracetamol a dus la o protecţie împotriva apariţiei leziunilor hepatice, atestată de prevenirea creşterii transaminazelor şi de examenul histopatologic, animalele care au primit paracetamol şi metionină neavând diferenţe la examenul histopatologic comparativ cu secţiunile de ficat normale.[15]

Loturile care au primit tratament cu cei doi derivaţi de metionină au avut scăderi semnificative statistic ale transaminazelor, atât la 48 ore, cât şi la 7 zile comparativ cu lotul intoxicat şi netratat. Astfel, tratamentul cu **N-(m-aminobenzoil)-L-metionină** a avut un efect protector hepatic relevat de o scădere a valorilor TGO şi TGP înregistrate pe durata experimentului, semnificative statistic atât la 48 ore, cât şi la 7 zile, grăbind vindecarea leziunilor. Diferenţele au fost semnificative statistic şi faţă de lotul tratat cu **N-(m-nitrobenzoil)-L-metionină**, care a determinat o scădere a transaminazelor, dar la valori nesemnificative statistic faţă de lotul intoxicat.

Rezultatele biochimice au fost confirmate şi de studiul histopatologic. Astfel, necroza hepatică extinsă indusă de intoxicaţia cu Panadol® (paracetamol) a fost prevenită complet de tratamentul cu **N-(m-aminobenzoil)-L-metionină**, aspectul histologic la 7 zile fiind normal, identic cu cel de la lotul martor. Acelaşi rezultat îl determină şi tratamentul cu metionină, deci faţă de metionină, derivatul **N-(m-aminobenzoil)-L-metionină** are acelaşi beneficiu, în studiul experimental la şobolani intoxicaţi cu doze aproape identice. Avantajul l-ar constitui faptul că doza de **N-(m-aminobenzoil)-L-metionină** necesară reprezintă doar 0,66% din doza de paracetamol folosită şi nu se înregistrează mortalitate, în timp ce pentru metionină, dozele eficiente reprezintă 45,7% din doza de paracetamol, doze care scad la 3% mortalitatea în această intoxicaţie.[15, 82]

Tratamentul cu **N-(m-nitrobenzoil)-L-metionină** a avut un beneficiu mai puţin evident, în sensul că nu a determinat persistenţa necrozelor, dar aspectul înregistrat la 7 zile este de degenerescenţă granulo-vacuolară redusă şi rare aspecte de steatoză. Este posibil ca aceste modificări să fie consecinţa tratamentului cu acest compus, mai ales că examenul histopatologic la testările de toxicitate au arătat aceleaşi aspecte. Rezultatele

Scanned with OKEN Scanner

sunt mai puţin bune decât în cazul tratamentului cu derivatul **N-(m-aminobenzoil)-L-metionină** şi net inferioare tratamentului cu metionină ca atare.

În intoxicaţia acută cu Panadol® (paracetamol) la şobolan, formă clinică de gravitate medie, nu se înregistrează hipoglicemie. Aceasta apare doar în formele severe, ca o consecinţă a insuficienţei hepatice fulminante şi este semn de prognostic rezervat.

Intoxicaţia cu Panadol® (paracetamol) în doză de 7500 mg/kg administrată p.o. nu determină mortalitate şi nici forme clinice grave de intoxicaţie, la şobolani care nu au fost pretrataţi anterior cu un inductor enzimatic.

Tratamentul cu derivatul de metionină **N-(m-aminobenzoil)-L-metionină** are un efect protector asupra leziunilor hepatice induse de intoxicaţia cu Panadol® (paracetamol) la şobolani, efect confirmat de determinările transaminazelor eşalonat timp de 7 zile, care au avut valori reduse semnificativ statistic comparativ cu lotul intoxicat netratat.

Derivatul **N-(m-aminobenzoil)-L-metionină** administrat la lotul intoxicat cu Panadol® (paracetamol) induce glicemii mai mari, comparativ cu cele înregistrate la lotul intoxicat şi netratat, oferind protecţie în eventualitatea unei hipoglicemii.

Examenul histopatologic efectuat la 7 zile, pe ficatul şobolanilor intoxicaţi şi trataţi cu **N-(m-aminobenzoil)-L-metionină**, nu decelează modificări hepatice, aspectul fiind normal, ca la lotul martor sau ca aspectele înregistrate în urma tratamentului cu metionină, care este deja consacrată în tratamentul acestei intoxicaţii acute.

Tratamentul cu derivatul de metionină **N-(m-nitrobenzoil)-L-metionină** are un efect protector mai puţin evident asupra leziunilor hepatice induse de intoxicaţia cu Panadol® (paracetamol) la şobolani, efect confirmat de determinările transaminazelor eşalonat timp de 7 zile, care au avut valori reduse semnificativ statistic comparativ cu lotul intoxicat netratat doar în ce priveşte TGP şi doar la 48 ore şi la 7 zile.

Examenul histopatologic efectuat la 7 zile, pe ficatul şobolanilor intoxicaţi şi trataţi cu **N-(m-nitrobenzoil)-L-metionină**, decelează unele modificări hepatice, de degenerescenţă granulo-vacuolară redusă şi rare aspecte de steatoză, comparativ cu lotul martor, deşi nu mai apare necroza centrolobulară extinsă ca în situaţia lotului intoxicat şi netratat.

Comparaţia între cele două loturi de şobolani intoxicaţi şi trataţi cu cei doi derivaţi de metionină arată neta superioritate a compusului **N-(m-aminobenzoil)-L-metionină**, care a dat rezultate similare cu cele publicate de alţi autori despre tratamentul cu metionină, în intoxicaţia cu paracetamol la şobolani.

Tratamentul cu derivatul **N-(m-aminobenzoil)-L-metionină** ar putea constitui o alternativă terapeutică în intoxicaţia cu acetaminofen la şobolani, în condiţiile în care dozele eficiente reprezintă 0,66% din doza toxică de paracetamol, comparativ cu metionina care dă aceleaşi rezultate, dar la doze terapeutice mai mari, de până la 47,5% din doza toxică de paracetamol. Este nevoie de studii ulterioare şi pe alte specii de animale pentru a confirma aceste observaţii şi pentru a putea introduce compusul **N-(m-aminobenzoil)-L-metionină** în practica clinică.

BIBLIOGRAFIE

1. Avram M., Mateescu C.D. – Spectroscopia în infraroşu. Aplicaţii în chimia organică, Ed Tehnică, Bucureşti, 1966.

Scanned with OKEN Scanner

2. Blazka M.E., Bruccoleri A., Simeonova P.P., Germolec D.R., Pennypacker K.R., Luster M.I. – Acetaminophen-induced hepatotoxicity is associated with early changes in AP-1 DNA binding activity, Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol., 92(3):259-273, 1996.
3. Bogys R. – An effective and convenient esterification of methionine derivatives, Adv Exp Biol, 105, 67, 1998.
4. Boyd E.M., Hogan S.E. – The chronic oral toxicity of paracetamol at the range of the LD_{50} (100 days) in albino rats. Can J Physiol Pharmacol, 46: 239-245, 1968.
5. Boyd, E. M., Bereczky, G. M. – Liver necrosis from paracetamol. Br. J. Pharmacol. 26, 606-614, 1966.
6. Bray G.P., Harrison P.M., Wendon J.A., Tredger J.M., Williams R. – New approaches to paracetamol hepatotoxicity; Drug Invest, vol.4. ISS Suppl 4, 14-21; 1992.
7. Breen, K., Wandscheer, J-C., Peignoux, M., Pessayre, D. – In situ formation of the acetaminophen metabolite covalently bound in kidney and lung. Supportive evidence provided by total hepatectomy. Biochem. Pharmacol. 31, 115-116, 1982.
8. Carrasco R., Perez-Mateo M., Gutierrez A., Esteban A., Mayol M.J., Caturla J., Ortiz P. – Effect of different doses of S-adenosyl-L-methionine on paracetamol hepatotoxicity in a mouse model; Methods Find Exp Clin Pharmacol; 22(10):737-40; 2000.
9. Chinouth RW, Czajka PA, Peterson RG – *N*-acetylcysteine absorption by activated charcoal. Vet Hum Toxicol, 22: 392-394, 1980.
10. Clark R, Borirakchanyavat V, Gazzard BG, Rake MO, Shilkin KB, Flute PT, Williams R – Disordered haemostasis in liver damage from paracetamol overdose. Gastroenterology, 65: 788-795, 1973a.
11. Clejan L.A., Koop D.R., Cederbaum A.I. – Sensitivity of the rat liver microsomal oxidation of pyrazole to an antibody raised against the ethanol-inducible rabbit liver cytochrome P450 isozyme. Drug Metab Dispos; 17:694-8, 1989.
12. Corcoran G.B., Mitchell J.R., Vaishnav Y.N., Horning E.C. – Evidence that acetaminophen and N-hydroxyacetaminophen form a common arylating intermediate, N-acetyl-p-benzoquinoneimine. Mol Pharmacol; 18:536-42, 1980.
13. Corcoran G.B., Racz W.J., Smith C.V., Michell J.R. – Effects of *N*-acetylcysteine on acetaminophen covalent binding and hepatic necrosis in mice. J Pharmacol Exp Ther, 232: 864-872, 1985.
14. Crome P, Vale JA, Volans GN, Widdop B, & Goulding R – Oral methionine in the treatment of severe paracetamol (acetaminophen)overdose. Lancet, 2: 829-830, 1976.
15. Dass E.E., Shah K.K. – Paracetamol and conventional antimalarial drugs induced hepatotoxicity and its protection by methionine in rats., Indian J Exp Biol; 38(11):1138-42, 2000.
16. Dixon J., Mood A.M. – A metod for obtaining and analysing sensitivity date, J. Am. Stat. Assoc. 43, (241) 109-126, 1948.
17. Dixon M.F., Fulker M.J., Walker B.E., Kelleher J., Losowsky M.S. – Serum transaminase levels after experimental paracetamol-induced hepatic necrosis; Gut; 16(10): 800-7, 1975.

Scanned with OKEN Scanner

18. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. - Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd Edition, Williams & Wilkins, p.305-405, 1799-1832, 1997.
19. Emeigh Hart, S. G., Beierschmitt, W. P., Bartolone, J. B., Wyand, D. S., Khairallah, E. A., Cohen, S.D. – Evidence against deacetylation and for cytochrome P450-mediated activation in acetaminophe-induced nephrotoxicity in the CD-1 mouse. Toxicol. Appl. Pharmacol. 107, 1-15, 1991.
20. Farrell S.E. - Toxicity, Acetaminophen, eMedicine Journal, Vol. 3, Nr. 1, January 22, 2002.
21. Georgescu M. – Bolile ficatului, Ed. Aius, 1996.
22. Gherasim L.- Medicină internă. Bolile digestive hepatice şi pancreatice, vol.3, Ed. Medicală, 1999.
23. Goodenberger D. – Medical Emergencies, in The Washington Manual of Medical Therapeutics, 30th Ed., Editors Shubhada N.A., Kellie Flood, Subramanian Paranjohti, Lippincott Williams&Wilkins, p.544-572, 2001.
24. Goodman&Gilman's – The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, 1996.
25. Grosu I., Mager S., Dărăbanţu M. – Aplicaţii ale RMN în analiza structurală organică, University Press, Cluj, 1996.
26. Gyamlani G. Geeta, Parikh C.R. – Acetaminophen toxicity: suicidal vs accidental, Critical Care, 6:155-159, 2002.
27. Hamlyn AN, Lesna M, Smith PA, Watson AJ – Methionine and cysteamine in paracetamol (acetaminophen) overdose, prospective controlled trial of early therapy. J Int Med Res, 9: 226-231, 1981.
28. Hardwick DF, Applegarth DA, Cockcroft DM, Ross PM, Calder RJ – Pathogenesis of methionine-induced toxicity. Metabolism, 19: 381-391, 1970.
29. Harkness J.E., Wagner J.E. – The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents, Williams & Wilkins, Media, PA, 1995.
30. Herman A.W., Mahar S.O., Burcham P.C., Madsen B.W. – Level of cytosolic free calcium during acetaminophen toxicity in mouse hepatocytes. Mol Pharmacol, 41: 665-670, 1992.
31. Higashi T – Impaired metabolism of methionine in severe liver diseases I. Clinical and pathophysiological significance of elevated serum methionine levels. Gastroenterol Jpn, 17: 117-124, 1982a.
32. Higashi T – Impaired metabolism of methionine in severe liver diseases II. Clinical and experimental studies on the role of impaired methionine metabolism in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. Gastroenterol Jpn, 17: 125-134, 1982b.
33. Hinson, J. A. – Biochemical toxicology of acetaminophen. Rev. Biochem. Toxicol. 2, 103-129, 1980.
34. Hinson, J. A., Monks, T. J., Hong, M., Hihget, R. J., and Pohl, L.R. – 3-(Glutathion-S-yl)acetaminophen: A biliary metabolite of acetaminophen. Drug. Metab. Dispos. 10, 47-50, 1982.
35. Hnor H., Moldeus P., Orsenius S. – Action of the xenobiotics on the Body, Arch Biochem, 192: 405, 1989.

Scanned with OKEN Scanner

54. McClain C.J., Price S., Barve S., Devalarja R., Shedlofsky S. – Acetaminophen hepatotoxicity: an update, Curr Gastroenterol Rep, 1(1):42-9, 1999.
55. McLean A.E.M., Day P.A. - The effect of diet on the toxicity of paracetamol and the safety of paracetamol-methionine mixtures. Biochem Pharmacol, 24: 37-42, 1975.
56. McLean A.E.M. – Prevention of paracetamol poisoning. Lancet, 1: 729, 1974.
57. McLean A.E.M. – Why do patients still die from paracetamol poisoning? Br Med J, 294: 1172, 1986.
58. Meredith T.J., Vale J.A., Proudfoot A.T. – Poisoning caused by analgesics, in Oxford Textbook of Medicine, Eds. Weatherall D.J., Ledingham J.G.G., Warell D.A., 3rd edition, Oxford, 1996.
59. Meredith TJ, Crome P, Volans GN, Goulding R – Treatment of paracetamol poisoning. Br Med J, 1: 1215-1216, 1978.
60. Meyer H. – Synthesis of m-nitrobenzoyl chloride, Monatsh, 22, 416, 1901.
61. Miles Fiona K., Kamath Ramananda, Dorney S.F.A., Gaskin K.j., O'Loughlin E.V. – Accidental paracetamol overdosing and fulminant hepatic failure in children. MJA; 171:472-5, 1999.
62. Miner D.J., Kissinger P.T. – Evidence for the involvement of N-acetyl-p-quinoneimine in acetaminophen metabolism. Biochem Pharmacol; 28:3285-90; 1979.
63. Miners JO, Drew R, Birkett DJ – Mechanism of action of paracetamol protective agents in mice *in vivo*. Biochem Pharmacol, 33: 2995-3000, 1984.
64. Mitchell J.R. – Host susceptibility and acetaminophen liver injury. Ann Int Med, 87: 377-388, 1977.
65. Mitchell J.R. – Acetaminophen toxicity. N Engl J Med, 319: 1601-1602, 1988.
66. Mitchell, J. R., Jollow, D. J., Potter, W. Z., Davis, D. C., Gillette, J. R., Brodie, B. B. – Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. J. Pharmacol. Exp. Ther. 187, 185-194, 1973a.
67. Mitchell, J. R., Jollow, D. J., Potter, W. Z., Gillette, J. R., and Brodie, B. B. – Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. J. Pharmacol. Exp. Ther. 187, 211-217, 1973b.
68. Mogoş Ghe., Sitcai N. – Toxicologie clinică. Fiziopatologie, diagnostic, tratament, vol.1, Ed. Medicală, 1988.
69. Nagasawa H.T., Shoeman D.W., Cohen J.F., Rathbun W.B. – Protection against acetaminophen-induced hepatotoxicity by L-cySSME and its N-acetyl and ethyl ester derivatives; J Biochem Toxicol; 11(6):289-95; 1996.
70. Neuvonen PJ, Tokola O, Toivonen ML, Simell O. – Methionine in paracetamol tablets, a tool to reduce paracetamol toxicity. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 23: 497-500, 1985.
71. Piperno E., Mosher A.H., Berssenbruegge D.A., Winkler J.D., Smith R.B. – Pathophysiology of acetaminophen overdosage toxicity; implications for management. Pediatrics, 62(Part 2 Suppl): 880-889, 1978.
72. Poulsen H.E., Petersen P., Vilstrup H. – Quantitative liver function and morphology after paracetamol administration to rats; Eur J Clin Invest; 11(3):161-4; 1981.

Scanned with OKEN Scanner

against acetaminophen-induced lethality in mice: an explanation for high acetaminophen dosage in humans without hepatic injury, Hepatology, 29(2):451-63, 1999.
91. Sherlock S., Dooley J. – Diseases of the Liver and Biliary System, 9th Edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993.
92. Skoglund L.A., Ingebrigtsen K., Nafstad I., Aalen O. – Efficacy of paracetamol-esterified methionine versus cysteine or methionine on paracetamol-induced hepatic GSH depletion and plasma ALAT level in mice; Biochem Pharmacol; 35(18):3071-5; 1986.
93. Sokal A., Klimezak J., Dajniak A. – Evaluation and mechanisms of drug toxicity, Toxicol Lett, 8, 147, 1991.
94. Soukas J., Lonnqvist J. – Suicide attempts in which alcohol is involved: A special group in general hospital emergency rooms. Acta Psychiatr Scand; 95:36-40, 1995.
95. Srinivasan C., Williams W.M., Ray M.B., Chen T.S. – Prevention of acetaminophen-induced liver toxicity by 2(R,S)-n-propylthiazolidine-4-(R)-carboxylic acid in mice; Biochem Pharmacol; 61(2):245-52; 2001.
96. Stramentinoli G, Pezzoli C, Galli-Kienle M – Protective role of S-adenosyl-L-methionine against acetaminophen induced mortality and hepatotoxicity in mice. Biochem Pharmacol, 28: 3587-3571, 1979.
97. Sumioka I., Matsura T., Yamada K. – Therapeutic effect of S-allylmercaptocysteine on acetaminophen-induced liver injury in mice; Eur J Pharmacol; 433(2-3): 177-85; 2001.
98. Şunel V., Rusu G.I., Rusu M., Căplănuş I. – Substanţe chimice utilizate în laboratoare, Ed Univ „Al I Cuza", Iaşi, 1993.
99. Şunel V., Lionte Cătălina, Popa M., Pintilie Otilia, Mungiu O. C., Teleman S. – Synthesis of new methionine derivatives for the treatment of paracetamol-induced hepatic injury. Eurasian Chem Tech Journal, vol.4, nr.4, 2002.
100. Tanaka E., Yamazaki K., Misawa S. – Update: the clinical importance of acetaminophen hepatotoxicity in non-alcoholic and alcoholic subjects, Journal of Clinical Pharmacy &Therapeutics, vol.25, 5:325, 2000.
101. Tasa T., Mori T., Chibata I. – Synthesis of new antimetabolites with α-aminoacids support, Biotechnol Bioeng, 9: 603, 1997.
102. Tee L.B.G., Boobis A.R., Huggett A.C., Davies D.S. – Reversal of acetaminophen toxicity in isolated hamster hepatocytes by dithiothreitol. Toxicol Appl Pharmacol, 83: 294-314, 1986.
103. Thomson J.S., Prescott L.F. – Liver damage and impaired glucose tolerance after paracetamol overdosage. Br Med J, 2(5512): 506-507, 1966.
104. Tygstrup N., Jensen S.A., Krog B., Dalhoff K. – Expression of liver-specific functions in rat hepatocytes following sublethal and lethal acetaminophen poisoning, Journal of Hepatology, 25:183-190, 1996.
105. Vale J.A., Proudfoot A.T. – Paracetamol (acetaminofen) poisoning, Lancet, 346:547-552, 1995.
106. Vale J.A., Meredith T.J., Goulding R. – Treatment of acetaminophen poisoning. The use of oral methionine. Arch Intern Med, 141: 394-396, 1981.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VIII. HIPOGLICEMIA ÎN ALTE INTOXICAŢII MEDICAMENTOASE

VIII.1. Hipoglicemia în intoxicaţia cu preparate de fier.

Intoxicaţia acută cu preparate de fier continuă să reprezinte o intoxicaţie frecventă şi din păcate mortală. Reprezintă principala cauză de deces prin intoxicaţii acute la copiii sub 6 ani. [21]

VIII.1.1. Date despre toxic

Toxicitatea produselor medicamentoase cu fier depinde de compusul încorporat, respectiv de conţinutul în fier elemental (de exemplu sulfatul feros cristalin conţine 20%, gluconatul feros anhidru 12,5%, fumaratul feros 33% etc.). Peste 20 mg/kg fier elemental se consideră doză toxică, care impune măsuri de decontaminare. Dozele de 180-300 mg/kg constituie doze letale. [21, 22, 38]

VIII.1.2. Rapel fiziopatologic

Absorbţia fierului ca medicament este limitată datorită transportului de tip saturabil, controlat de capacitatea de transport a mucoasei intestinale şi de legare a fierului la acest nivel de către feritină şi mai departe, la nivelul sângelui, de către transferină.

Cantităţile mari de fier ingerate depăşesc mecanismele de reglare şi control ale absorbţiei digestive, ducând la o masivă pătrundere a fierului în sânge, depăşirea capacităţii de legare a transferinei şi fierul circulă liber, producând leziuni vasculare sistemice. Eliberarea de feritină, serotonină şi histamină potenţează lezarea vasculară de către fierul plasmatic liber.

Nu există un mecanism formal de îndepărtare a fierului din organism. Doar reglarea captării controlează adecvat nivelele ionului de fier la doze terapeutice. Este pierdut prin bilă, transpiraţie, piele şi reînnoirea celulelor mucoasei gastrointestinale, într-o cantitate constantă de 1-2 mg/zi (mai mult în timpul menstruaţiei).

Sistemul cardiovascular este lezat în special la nivel capilar (creşterea permeabilităţii capilare), cu stază venoasă, scăderea debitului cardiac şi hipotensiune consecutivă (fig.VIII.1). Fierul liber este un vasodilatator puternic, datorită interferării cu metabolismul energetic celular (fosforilarea oxidativă/lanţul de transport al electronilor). Fierul liber are de asemenea efect inotrop negativ şi poate fi depozitat în inimă, producând lezare miocardică directă.

La nivel gastrointestinal se produc efecte corozive (eroziuni, ulceraţii gastrice şi intestinale cu pierderi sanguine). Greaţa, voma, diareea, sângerările gastrointestinale pot conduce la deshidratare. Sângele portal aduce mari cantităţi de fier în ficat, ceea ce explică **lezarea hepatică** tardivă.

Fierul liber se acumulează iniţial în celulele Kupffer şi ulterior în hepatocite, producând leziuni de intensitate şi extensie variabile. Lezarea hepatică posibilă poate evolua spre o insuficienţă hepatică, cu hipoprotrombinemie şi hipoglicemie. Poate fi

Scanned with OKEN Scanner

afectată coagularea consecutiv inhibiţiei conversiei fibrinogenului în fibrină, catalizată de către trombină. [45]

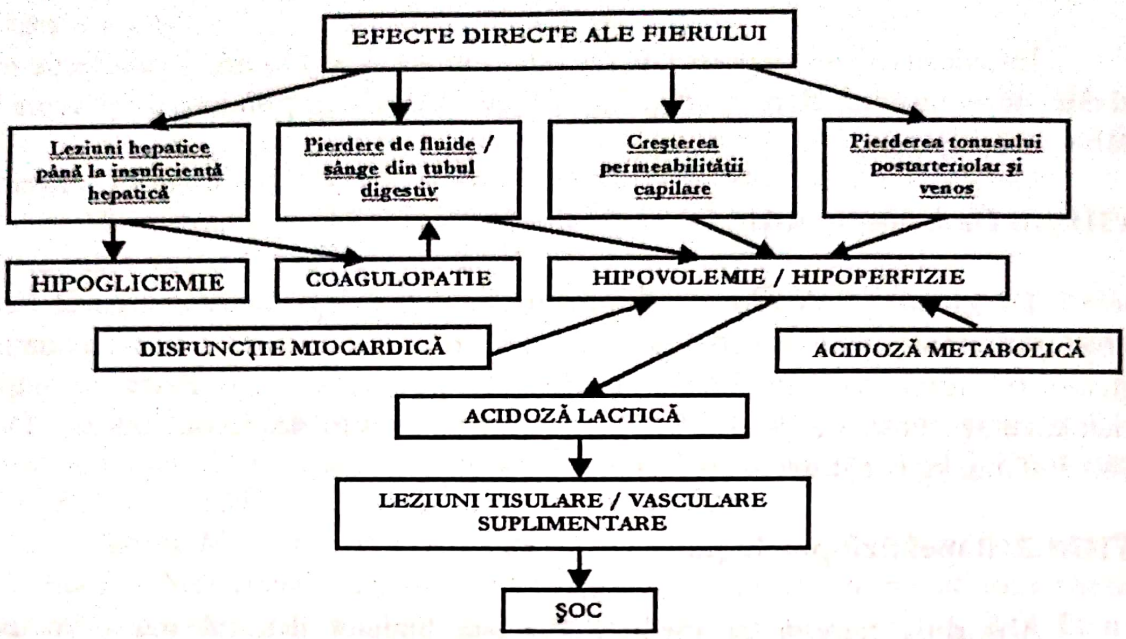


Fig.VIII.1. Mecanisme toxodinamice în intoxicaţia cu fier (după [45])

VIII.1.3. Diagnostic clinic al intoxicaţiei cu preparate de fier

Datele anamnestice trebuie să se axeze pe evaluarea emezei – dacă este prezentă şi cât de des. Astfel, intoxicaţia care nu este însoţită de emeză este neobişnuită. 3-4 episoade de emeză la un pacient cu aspect normal pot fi atribuite toxicităţii locale. Pacienţii cu mai mult de 4 episoade de emeză sau cei care par a fi bolnavi prezintă probabil o intoxicaţie sistemică. În funcţie de istoric, toxicitatea prevăzută a încărcăturii de fier calculată este:

- < 20 mg/kg – netoxic;
- 20-60 mg/kg – toxicitate uşoară/moderată;
- > 60 mg/kg – toxicitate severă. [21, 22, 38]

Clasic, toxicitatea fierului este divizată în 4 stadii, descrise mai jos, însă toxicitatea fierului este variabilă şi dinamică şi trebuie considerată mai degrabă un proces continuu, nu unul cu stadii distincte.

Practic, intoxicaţia cu fier poate fi împărţită în două stadii acute: de toxicitate locală şi de toxicitate sistemică. Toxicitatea locală este datorată efectelor caustice la nivelul mucoasei gastrointestinale. Toxicitatea sistemică apare când este prezent fierul liber.

Se descriu uzual patru perioade sau faze ale evoluţiei clinice în intoxicaţia acută cu fier:

Faza iniţială (debut, la 2 ore după ingestie):

- tulburări digestive – vomă intensă; diaree; gastrită hemoragică;
- tulburări ale SNC – letargie; comă;

Scanned with OKEN Scanner

- tulburări cardiovasculare – paloare; tahicardie; hipotensiune.

Faza liniştită (până la 12 ore): - semne de aparentă stabilizare, ce pot induce în eroare şi să determine externarea pacientului.

Faza recurentă (12-48 ore de la ingestie):

- tulburări gastrointestinale – hematemeză, melenă; perforaţie digestivă;
- tulburări SNC – letargie; comă; convulsii;
- tulburări cardiovasculare – colaps vasomotor; cianoză; edem pulmonar;
- sistemic – insuficienţă hepatorenală cu posibil exitus; tulburări de coagulare; hipoglicemie; acidoză metabolică severă.

Faza tardivă (la 4-6 săptămâni): apariţia de cicatrici gastrice; stenoză pilorică.[44, 45]

VIII.1.4. Diagnostic paraclinic al intoxicaţiei cu preparate de fier

Determinarea **sideremiei** la 3-5 ore postingestie (> 100 µg% sugestivă pentru intoxicaţie) este corelată în mare cu simptomele clinice. Astfel un nivel seric:

- < 300 µg/dl sugerează absenţa toxicităţii;
- 300-500 µg/dl sugerează posibilitatea apariţiei simptomelor gastrointestinale şi posibilă toxicitate metabolică semnificativă;
- > 500 µg/dl sugerează toxicitatea severă.

Pacienţii simptomatici cu nivel al sideremiei peste 350 µg/dl trebuie spitalizaţi. Pacienţii cu sideremie de peste 1000 µg/dl trebuie spitalizaţi într-un serviciu de terapie intensivă.

Glicemia - valori > 150 mg/dl sunt obişnuite în cazul formelor severe; monitorizarea este importantă datorită disfuncţiei hepatice cu hipoglicemie consecutivă.

Hemoleucograma - leucocitoza > 15000/mmc este semn de toxicitate severă; poate evidenţia anemia secundară pierderilor.

Alte teste: determinarea gazelor sanguine (cuantifică existenţa şi severitatea acidozei metabolice); testele de coagulare (timp de protrombină); probele hepatice; electroliţii şi testele funcţionale renale (în caz de azotemie prerenală); lipaza şi amilaza documentează afectarea pancreatică ocazională; test de sarcină.

Explorări imagistice radiologice – depistează preparatele cu fier la nivelul tubului digestiv şi apreciază eficacitatea decontaminării. Absenţa opacităţilor nu scoate din discuţie o intoxicaţie cu potenţial letal.

Există şi un test screening rapid de depistare în conţinutul gastric (cu deferoxamină), în primele 2 ore.[21, 22, 28, 38, 44]

Complicaţiile sunt reprezentate de: necroză hepatică; disfuncţie miocardică; şoc cardiogen; depresia SNC (comă, convulsii); anemie; coagulopatie; sepsis (infecţii cu Yersinia); sindrom de detresă respiratorie a adultului; perforaţii gastrointestinale; stenoze la diverse nivele ale tubului digestiv.[21, 22, 38]

VIII.1.5. Diagnostic diferenţial al intoxicaţiei cu preparate de fier

Trebuie excluse afecţiunile enumerate mai jos:

- cetoacidoza diabetică;
- gastroenterite;

Scanned with OKEN Scanner

- sepsis;
- intoxicaţii cu: acetaminofen, salicilaţi, teofilină, alcooli, metale grele (As, Hg), ciuperci necomestibile (Amanita sp., Giromitra sp., Cortinarius sp., Coprinus sp., Psilocibe sp.), pesticide organofosforice şi carbamaţi. [38]

VIII.1.6. Tratamentul intoxicaţiei cu preparate de fier

Principalele măsuri terapeutice sunt descrise în tabelul IV.24.

În cazul pacienţilor cu simptome minime sau absente, se observă pacientul timp de 6 ore, urmărindu-se progresia simptomelor sau apariţia semnelor de toxicitate. Dacă nu apar, se externează.

Tabel IV.24. Tratamentul intoxicaţiei cu fier.(adaptat după [5, 8, 38, 42, 44])

Măsuri imediate	• evaluarea funcţiilor vitale; • prevenirea colapsului (soluţii macromoleculare, substanţe vasoactive – Dopamină, Dobutamină 2 µg/ kgc/min. la 24 ore); • prevenirea convulsiilor: Diazepam 5-10 mg i.v.; • consult chirurgical în caz de abdomen acut; • determinarea circumstanţelor de producere a intoxicaţiei; • recoltare de probe biologice pentru determinări toxicologice şi biochimice.
Antidot	• **Deferoxamină** (DFO) 40-90 mg/kgc i.m. profund sau i.v. iniţial 5 mg/kgc/oră (pentru a preveni hipotensiunea) apoi se creşte gradat la 15 mg/kgc/oră (maxim 6 g/zi). DFO chelează fierul liber formând ferioxamină, care este solubilă în apă, complexul se excretă prin urină, care se colorează în roz, dar de obicei în brun sau ruginiu. Succesul tratamentului cu chelatant este confirmat de modificarea culorii urinii comparativ cu o probă recoltată înainte de tratament. Dacă nu apare o modificare a culorii urinii în 4-6 ore de administrare a DFO, dacă pacientul este clinic normal, la fel şi examenul de laborator, aceasta înseamnă că nu există cantităţi semnificative de fier seric liber şi nu mai este necesară o altă doză.
Tratament de epurare	• emeză (în absenţa hemoragiei, dacă bolnavul este conştient); • lavaj gastric (la obnubilaţi sau comatoşi, cu precauţiile necesare); • Deferoxamină 5-10 g p.o. apoi cărbune activat (numai aşa complexul fier - deferoxamină este adsorbit de cărbune); • Clisme evacuatorii cu polietilenglicol 1-2 ml/kg/oră, per os sau pe sondă nazogastrică. • Exsanguinotransfuzie pentru creşterea eliminării.
Tratament de susţinere	• Reechilibrare volemică şi electrolitică; • Monitorizarea funcţiilor hepatice şi renale; • Corecţia acidozei metabolice.

VIII.2. Hipoglicemia indusă de medicaţia antiaritmică.

Tratamentul cu fosfat de disopiramid, utilizat ca antiaritmic din a doua linie, îşi datorează efectele sale secundare în special proprietăţilor anticolinergice. În perioada

Scanned with OKEN Scanner

relativ scurtă de la introducerea sa în practica terapeutică, au fost descrise din ce în ce mai multe cazuri de hipoglicemii apărute à jeun, începând cu 1978. Incidentul survine mai ales la vârstnicii care au un grad de malnutriţie şi au anomalii moderate ale homeostaziei glicemice. [10, 23, 43]

Hipoglicemiile sunt severe, mergând până la comă, uneori fatală. Poate apărea şi la diabetici, în măsura în care acest drog este utilizat pentru o complicaţie cardiacă.

Mecanismul hipoglicemiant al disopiramidei este legat de scăderea glicogenolizei, a neoglucogenezei, asociate cu scăderea utilizării periferice a glucozei.

În literatură se citează cazuri de hipoglicemie şi în prezenţa asocierii dintre Dizopiramid, utilizat pentru o fibrilaţie atrială paroxistică şi Claritromicină, un antibiotic macrolid, care odată asociat, induce foarte repede apariţia hipoglicemiei. Concentraţiile toxice de Dizopiramid stimulează insulino-secreţia, ceea ce produce hipoglicemia, în care poate fi implicată şi acţiunea inhibitorie a Claritromicinei asupra citocromului hepatic P450. [16, 26]

Recent un alt agent antiaritmic, Cibenzolina a fost raportat ca posedând un potenţial hipoglicemiant, care trebuie avut în vedere. [23, 40]

Intoxicaţia acută cu acest antiaritmic se manifestă prin stare generală alterată, obnubilare, modificări electrocardiografice (alungirea QRS şi intervalului QTc), aritmii, colaps, afectare hepatică cu hipoglicemie consecutivă şi afectare renală. Tratamentul intoxicaţiei este simptomatic, fiindcă toxicul nu este dializabil, însă o metodă de epurare eficientă este hemoperfuzia pe coloană de cărbune activat, metodă care prin scăderea rapidă a concentraţiilor plasmatice ale toxicului ameliorează semnificativ hipoglicemia, disfuncţia hepato-renală, modificările ECG la pacienţii intoxicaţi. [1]

Tratamentul cu Cibenzolină în doze standard (300 mg/zi) poate induce toxicitate (manifestată prin prelungirea intervalului QTc, lărgirea complexului QRS, aritmii, hipotensiune, hipoglicemie), la pacienţi cu funcţie renală sever afectată (clearance de creatinină de 10-16 ml/min.), fără afectare hepatică. În această situaţie, timpul de înjumătăţire al medicamentului este de 3-10 ori mai mare decât în cazul pacienţilor cu insuficienţă renală terminală (de 20 ore). În plus, aspectul curbei de concentraţie plasmatică este bifazic, datorită eliminării non-renale şi reducerii excreţiei renale a drogului la această categorie de pacienţi.[41]

Asocierea terapeutică dintre Cibenzolină şi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei poate avea de asemenea ca efecte adverse hipoglicemie, cu niveluri crescute ale insulinemiei plasmatice.[27]

VIII.3. Hipoglicemia indusă de Pentamidină.

De la instalarea epidemică a sindromului imunodeficienţei dobândite (AIDS sau SIDA) în 1981, peste 50% dintre pacienţii cu pneumonie dată de *Pneumocystis Carinii* (complicaţie evolutivă frecventă) au făcut tratament cu Pentamidină.

Printre numeroasele efecte secundare ale Pentamidinei (hipotensiune, lipotimii, albuminurie, insuficienţă renală, aritmii, abcese i.m. sterile), cele pancreatice ocupă un loc deosebit, cuprinzând pancreatite, hipoglicemie şi diabet zaharat.[10, 13, 23]

Hipoglicemia asociată cu tratamentul cu Pentamidină a fost raportată prima dată în 1943. De atunci peste 100 cazuri de hipoglicemie severă au fost raportate, constatată la 14% din pacienţii aflaţi sub tratament cu Pentamidină. Dintre acestea, 0,13% au fost

Scanned with OKEN Scanner

cazuri fatale. Datorită nerecunoaşterii unor hipoglicemii, incidenţa lor reală se consideră a fi mai mare. În literatură, incidenţa hipoglicemiilor în cursul tratamentului cu Pentamidină variază între 6-35% dintre pacienţii trataţi. La 5% din cazuri, după episodul de hipoglicemie pacienţii prezintă hiperglicemie, dezvoltând ulterior un diabet insulino-dependent.[23, 35]

Riscul hipoglicemiei este legat de mai mulţi factori:

- doza folosită şi durata tratamentului;
- starea funcţiei renale (principala cale de eliminare a medicamentului);
- suportul nutritiv deficitar (care scade substanţial capacitatea neoglucogenetică a ficatului).

O caracteristică a hipoglicemiilor induse de Pentamidină este apariţia lor bruscă. Cazurile fatale au prezentat o scurtă perioadă simptomatică, sugestivă pentru hipoglicemie. Modificarea comportamentală a pacientului sau apariţia semnelor neurologice (mişcări coreoatetozice, balism), precum şi surprinderea scăderii valorilor glicemice, anunţă instalarea unei come hipoglicemice, care în absenţa unor măsuri terapeutice rapide, poate fi fatală. În aceste cazuri, monitorizarea glicemiei, atât pentru pericolul hipoglicemiilor, cât şi al inducerii unui diabet zaharat se dovedeşte a fi o precauţie necesară. Frecvent, hipoglicemia apărută în timpul perfuziei cu Pentamidină este urmată de hiperglicemie care în 5% din cazuri converteşte pacienţii în diabet insulinodependent.

Mecanismul hipoglicemiilor induse de Pentamidină pare legat de citotoxicitatea progresivă a substanţei asupra celulelor β–pancreatice. Studiile in vitro pe celule insulare indică un efect citotoxic β–pancreatic, cu eliberarea impredictibilă a insulinei conţinută în ele şi inducerea unor hipoglicemii acute. O acţiune β–citotoxică persistentă explică potenţialul diabetogen al drogului.[13, 23, 35, 39]

VIII.4. Hipoglicemia indusă de acidul valproic.

Acidul valproic este un agent antiepileptic la aplicarea căruia în general s-a renunţat, datorită capacităţii lui de a induce steatoza hepatică microveziculară. În cazurile în care neurologul sau pediatrul nu poate renunţa la beneficiile lui, bolnavul trebuie să fie supravegheat din punct de vedere hepatic. Spre deosebire de alte medicamente hepatotoxice, acidul valproic induce cu predilecţie efecte hepatotoxice la copil.

Afectarea hepatică determinată de acidul valproic se încadrează în grupa steatozelor microveziculare din cadrul sindromului Reye, al steatozei de sarcină, al bolii emetizante jamaicane, determinate de intoxicaţia cu hipoglicină prin ingerarea unor alimente necoapte, al steatozei la tetraciclină şi al defectelor congenitale în ciclul ureei.

Agresiunea hepatică este în general moderată şi survine în primele 4 luni de la debutul tratamentului. Afectarea hepatică devine manifestă clinic prin icter, febră, tremurături, hipoglicemie, dezordini ale coagulării şi chiar encefalopatie hepatică. Creşterea aminotransferazelor se observă la 7-67% dintre pacienţi. Creşterea amoniacului seric este observată chiar în absenţa leziunilor hepatice.

Debutul clinic al afecţiunii este precedat de o perioadă prodromală, manifestată prin astenie, inapetenţă şi greţuri, cu transaminaze crescute.

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul morfologic se caracterizează prin steatoză microveziculară în 80% din cazuri, la care se asociază necroze peri-centrolobulare, colestază şi proliferare canaliculară.

Acidul valproic este desaturat de citocromul P450, de către enzimele induse de fenobarbital şi transformat în acid valproic-δ4. Acesta este metabolizat mai departe pe două căi:

- β–oxidarea mitocondrială, care îl converteşte într-o cetonă a,b-nesaturată, aceasta fiind incriminată în blocarea β–oxidării acizilor graşi cu lanţuri lungi;
- din oxidarea acidului valproic-δ4 la nivelul citocromului P450 rezultă metaboliţi reactivi, răspunzători de necroza hepatocitară.

Acidul valproic mai blochează sinteza ureei şi metabolismul aminoacizilor. Împiedicarea β–oxidării este incriminată în acumularea trigliceridelor, în ultimă instanţă răspunzătoare de steatoza microveziculară.

Evoluţia injuriei hepatice indusă de acidul valproic este în general benignă, iar după suprimarea tratamentului, hepatita fulminantă, evoluţia cirogenă şi exitusul sunt neobişnuite.[7, 36]

VIII.5. Hipoglicemia indusă de consumul drogurilor.

Amfetaminele sunt droguri care produc în cursul sevrajului hipoglicemie. Efectele metabolice ale acestor droguri constau în creşterea glicogenolizei, gluconeogenezei şi lipolizei prin stimularea receptorilor β_3–adrenergici. La nou-născut, sevrajul are drept consecinţe transpiraţii, nelinişte, hipoglicemie şi convulsii.[6, 11, 32, 33, 43]

"Ecstasy" sau ***3,4-metilendioximetamfetamina*** **(MDMA)** poate produce în cursul intoxicaţiei acute hipoglicemie. Acest fenomen nu a mai fost pomenit anterior ca fiind unul dintre efectele adverse ale MDMA. Această substanţă are efect hepatotoxic recunoscut, până la insuficienţă hepatică acută, ea însăşi cauză de hipoglicemie.[25]

Efectele toxice ale MDMA sunt bine cunoscute. Simptomele de tip simpatomimetic şi serotoninergic includ anxietate, agitaţie, greţuri şi palpitaţii. Efectele adverse cu risc letal sunt hipertermia severă, coagularea intravasculară diseminată, rabdomioliza, insuficienţă multi-sistemică, aritmii, hemoragii intracerebrale, convulsii şi hiponatremie ce duce la edem cerebral. Hipertermia rezultă din efectul combinat al dereglării temperaturii, activitate fizică excesivă şi creşterea temperaturii ambientale.[20]

O proporţie mare de pacienţi intoxicaţi cu "ecstasy" sunt icterici. Efectul hepatotoxic se produce prin diverse mecanisme, cum ar fi reacţii de tip alergic la drog, efectul diverselor substanţe ce impurifică drogul sau secundar hiperpirexiei. Cea mai plauzibilă explicaţie a efectului toxic hepatic are legătură cu căile de metabolizare ale drogului (citocromul hepatic P450, varietatea CYP2D6). Produsul rezultat din metabolizarea prin CYP2D6 este ulterior procesat de alte enzime într-o varietate de produşi secundari, din care o parte sunt înalt reactivi cu glutationul. O scădere importantă a nivelului de glutation liber permite o serie de modificări biochimice (influx masiv de calciu, modificări oxidative ale lipidelor membranei celulare etc.), ce au ca rezultat moartea celulei.

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul clinic este variabil, semănând cu o hepatită virală formă medie, cu icter, hepatomegalie dureroasă, tendinţă crescută la sângerări, citoliză hepatică şi aspect bioptic de hepatită acută. Vindecarea spontană survine de regulă în câteva săptămâni sau luni, dar la consumatorii cronici, pot fi episoade repetate de hepatită. Sunt autori care sugerează că la persoanele tinere cu episoade repetate de hepatită acută trebuie suspectat consumul de MDMA.

Forma clinică poate fi mai severă, cu progresie rapidă spre insuficienţă hepatică fulminantă care este fatală în lipsa transplantului hepatic. Formele de severitate medie pot evolua mult timp, cu recuperare lentă a funcţiilor hepatice şi cu producerea leziunilor de fibroză hepatică permanentă. [18, 25, 32, 33]

"Death" sau ***parametoxiamfetamină*** **(PMA)** este un alt derivat de amfetamină folosit ca drog recreaţional din anii '70. Atât PMA, cât şi alţi derivaţi de amfetamină precum 3,4-metilendioxietilamfetamina (MDEA) şi 3,4-metilendioxiamfetamina (MDA) se vând ilegal ca "ecstasy" (MDMA). În ultimii ani s-au raportat mai multe decese după PMA, în Canada, Australia, Norvegia, ceea ce a determinat numele său de stradă: "death" (moarte). În funcţie de sursa de provenienţă, pilulele conţin cantităţi variabile de parametoxiamfetamină (PMA) şi parametoximetamfetamină (PMMA). Simptomele intoxicaţiei minore sunt anxietatea, agitaţia, delirul, halucinaţiile, cefaleea, mişcările involuntare, vărsăturile. Semnele clinice includ tahicardie (> 100/minut), hipertermie medie (> 37,5 °C) şi alungirea complexului QRS pe electrocardiogramă, adesea cu aspect de bloc de ram drept. Intoxicaţia gravă se manifestă prin comă, convulsii generalizate, hipertermie severă (> 40 °C) sau hipotermie (< 34,5 °C), colaps brusc instalat şi aritmii (fibrilaţie atrială, extrasistolie ventriculară polifocală, tahicardie supraventriculară sau bradicardie extremă, până la asistolă). Biologic este prezentă hipoglicemia severă (<1,5 mmol/l), hipocalcemia şi hiperkaliemia (K^+ > 7,5 mmol/l).

PMA şi MDMA sunt structural şi farmacologic similare, producându-şi efectele prin mecanisme serotoninergice, dopaminergice şi noradrenergice. Cazurile mortale de intoxicaţie cu PMA sugerează că acesta este mai toxic decât MDMA. Majoritatea pacienţilor intoxicaţi cu PMA au simptome similare cu ale intoxicaţiei cu MDMA (ex. hipertermia, convulsiile, coma), dar aceste simptome apar mai frecvent şi sunt mai grave în intoxicaţia cu PMA. Efectele adverse ale MDMA sunt bine cunoscute şi includ simptome serotoninergice şi simpatomimetice, cu hipertermie, coagulopatie, rabdomioliză şi insuficienţă renală şi hepatică. Anumite semne, cum ar fi alungirea QRS, hipoglicemia şi hiperkaliemia par a fi caracteristice intoxicaţiei cu PMA, sugerând că pot fi mecanisme toxicologice diferite de ale MDMA care contribuie la toxicitatea PMA. Incidenţa mare a convulsiilor şi alungirea QRS sugerează că PMA ar putea avea proprietăţi de blocare a canalelor de sodiu.

Hipoglicemia severă din intoxicaţia cu PMA nu poate fi explicată de o altă cauză (insuficienţă hepatică sau coingestia unor medicaţii hipoglicemiante). PMA este un inhibitor de monoamin oxidază (MAO), iar despre alţi inhibitori MAO se ştie că stimulează eliberarea insulinei.

Ingestia PMA la doze de 1mg/kgc poate determina apariţia unor valori tensionale crescute (până la 240/130 mmHg). PMA este un halucinogen mai puternic de trei ori decât derivatul de amfetamină MDA. Intoxicaţia cu PMA trebuie suspectată în faţa unui pacient care declară consum de "ecstasy", cu simptome severe sau atipice, iar

Scanned with OKEN Scanner

confirmarea diagnostică o dă examenul cromatografic al urinii. Terapia intoxicaţiei nu are nimic specific, măsurile de control a convulsiilor, redresarea hipoglicemiei, anomaliilor electrolitice şi combaterea hipotermiei fiind esenţiale. [20, 31]

Cannabisul, utilizat frecvent sub formă inhalatorie (fumat), ocazional ingerat şi rar administrat i.v., determină obişnuit euforie cu somnolenţă, percepţia de imagini mărite şi distorsionate, culori şi sunete. Senzaţiile tactile pot fi şi ele alterate. Tahicardia este mereu prezentă, iar consumul frecvent poate produce sufuziuni conjunctivale, tahicardie, hipotensiune şi ataxie. Dozele mai mari induc halucinaţii auditive şi vizuale, confuzie, depersonalizare, panică. Injectarea intravenoasă a infuziilor de cannabis duce la fenomene mai severe. În câteva minute apar greţuri, vărsături, frisoane, urmate la un interval de aproximativ o oră de diaree profuză, tahicardie, hipotensiune şi artralgii. Este prezentă o importantă leucocitoză cu neutrofilie şi hipoglicemie. Poate surveni tranzitor o insuficienţă renală. Terapia va fi suportivă, având în vedere reechilibrarea volemică şi corecţia hipoglicemiei, iar de regulă răspunsul şi evoluţia favorabile apar în 24 ore.[9, 12, 32, 33, 48]

Fenciclidina este un alt drog iniţial folosit ca anestezic, dar abandonat din pricina reacţiilor psihotice postoperatorii ce apăreau într-un număr mare de cazuri. Se mai foloseşte sub denumirea de "cristal" sau "praful îngerilor". Consumul este pe cale inhalatorie (fumat), în combinaţie cu tutunul sau cu marijuana, dar poate fi utilizat şi per os sau injectabil. Intoxicaţiile acute apar frecvent, chiar la copii, prin ingestie accidentală sau inhalarea fumului în camera unde drogul este fumat de adulţi. Efectele "plăcute" ale fenciclidinei includ iniţial euforie, o senzaţie de disociere, amorţeală, percepţie distorsionată şi halucinaţii, în special vizuale. Nistagmusul, hipertensiunea şi tahicardia sunt efecte obişnuite, iar părerile sunt împărţite, dacă hipotermia este mai frecventă decât hipertermia. Ca şi la alte substanţe care distorsionează percepţia, unii utilizatori de drog găsesc aceste efecte intolerabile şi se adresează serviciilor medicale. Intoxicaţia mai severă se complică şi cu hipersalivaţie, transpiraţii profuze, convulsii generalizate, reacţii psihotice prelungite, distonii şi hipoglicemie. Obişnuite sunt şi rabdomioliza şi insuficienţa renală acută. Tulburările de comportament sunt frecvente. Unii pacienţi devin dezorientaţi şi confuzi, cu modificări afective, în timp ce alţii dezvoltă un sindrom catatonic cu stupor, catalepsie, mutism şi imobilism. Problemele cele mai mari din punct de vedere clinic şi social sunt cauzate de o minoritate de pacienţi a căror comportament devine bizar, cu excitaţie, agitaţie şi tendinţă la violenţă. Rar, se produce o hemoragie intracraniană, hipertermie malignă şi o necroză subtotală a ficatului. În intoxicaţiile uşoare, măsurile terapeutice suportive sunt de ajuns, însă dacă există tulburări de comportament, transpiraţii, comă sau convulsii, trebuie căutată şi tratată hipoglicemia, alături de celelalte măsuri terapeutice.[32, 33, 48]

Cocaina, în cazul intoxicaţiei acute, are drept complicaţii metabolice hipoglicemia, alături de hipoxie, hipertermie, acidoză lactică, hipo-/hiperkaliemie. Hipertermia inhibă gluconeogeneza, cauzând hipoglicemie. La aceşti pacienţi se administrează 50-100 ml glucoză 50% şi 100 mg tiamină i.v. [29, 32, 33, 37, 47]

Scanned with OKEN Scanner

Dextropropoxifenul este întâlnit mai rar ca agent etiologic al intoxicaţiilor acute la copii. Tabloul clinic este similar intoxicaţiei sau supradozei de narcotice. Comune sunt convulsiile, tulburările de conducere, aritmiile şi hipoglicemia. Intoxicaţia beneficiază de antidot, care este Naloxonul. [19, 37]

VIII.6. Alte medicamente care induc hipoglicemie.

Chinina şi ***clorochina*** au fost comunicate ca inducând uneori hipoglicemii, atât în cursul tratamentului unei infecţii cu Falciparum Malaria, cât şi la pacienţii fără malarie, în intoxicaţia acută.[23]

Chinina şi ***chinidina***, chiar în doze terapeutice, pot cauza hiperinsulinemie şi hipoglicemie severă prin efectul lor puternic stimulator asupra celulelor beta pancreatice. În ciuda tratamentului cu perfuzii de glucoză, această complicaţie poate fi extrem de serioasă şi cu risc letal, în special în timpul sarcinii şi în infecţia severă prelungită.[13]

Meflochinul, un alt analog de chinină folosit în tratamentul malariei care poate induce hipoglicemie la doze terapeutice, în special la pacienţii taraţi sau caşectici. [2]

Hipoglicemii severe au mai fost raportate în cursul tratamentului cu ***PAS***, cu alţi compuşi tuberculostatici sau cu antibiotice din grupul tetraciclinei.[23]

Tetraciclina administrată în cursul sarcinii induce apariţia steatozei acute de sarcină. Ori de câte ori tetraciclina serică depăşeşte concentraţia de 16 μg/ml ameninţă cu dezvoltarea steatozei hepatice. Independent de sarcină, dozele mari de tetraciclină administrate i.v. sunt susceptibile să determine degenerescenţa grasă a ficatului, care se manifestă clinic prin icter, greţuri, vărsături, dureri abdominale, cefalee, hipoglicemie şi tulburări de coagulare, hipotensiune arterială, comă.[7, 14] Microscopia electronică evidenţiază dispariţia glicogenului din hepatocit şi tumefacţia mitocondriilor, mai târziu dispar ribozomii şi se înregistrează transformarea veziculară şi distrofia grasă a reticulului endoplasmic.[7]

Amineptina este un antidepresor triciclic susceptibil să inducă o hepatită de tip alergic, care prezintă ca substrat lezional steatoza microveziculară, cu hipoglicemie consecutivă. Amineptina este activată de citocromul P450 într-un metabolit reactiv. Acesta este detoxifiat de către glutation, prezervând astfel de dezvoltarea unei hepatite toxice. Amineptina diferă de ceilalţi antidepresori triciclici printr-un lanţ lateral lung de acini, care este metabolizat prin β–oxidare la nivelul mitocondriei. Acest proces interferă cu β–oxidarea mitocondrială a acizilor graşi, determinând acumularea lor sub formă de trigliceride şi dezvoltarea steatozei microveziculare la nivelul hepatocitelor.

Pirprofenul este un antiinflamator nesteroidian care produce steatoză microveziculară prin acelaşi mecanism cu acidul valproic (inhibă β–oxidarea mitocondrială a acizilor graşi cu lanţuri lungi) şi consecutiv hipoglicemie.[7]

Maleatul de perhexilină este un antianginos care poate provoca hipoglicemie, până la comă, pe lângă alte semne de intoleranţă ca slăbirea în greutate (frecvent de 4 kg, uneori chiar 10-35 kg), fenomene digestive (greţuri, vomă, diaree), neuropatia manifestată prin poliradiculonevrită senzitivo-motorie cu demielinizare segmentară, hepatită toxică etc.

Această acţiune s-ar explica prin stimularea secreţiei de insulină şi accentuarea insuficienţei hepatice, când aceasta există.[10, 30] Afectarea hepatică indusă poate fi de

Scanned with OKEN Scanner

tip hepatită acută fulminantă şi de tip fosfolipidoză însoţită de leziuni hepatice de tip alcoolic. Maleatul de perhexilină este transformat în organism în metaboliţi hidrolizaţi care sunt eliminaţi ca atare. Transformarea este mediată de izoenzima citocromului P450 care metabolizează debrisochina, sparteina, dextrometaxanul şi alte medicamente. Această enzimă este deficitară la 3-10% dintre caucazieni. Aceşti subiecţi oxidează incomplet maleatul de perhexilină, favorizând acumularea acestuia în mari cantităţi. Din rândurile acestor pacienţi se selectează cazurile care dezvoltă concomitent leziuni hepatice de tip fosfolipidoză şi de tip alcoolic, cât şi neuropatie.[7]

Beta-simpatomimeticele în intoxicaţie acută produc creşterea tranzitorie a glicemiei. Hipoglicemia s-a găsit prezentă la nou-născuţi a căror mame au folosit mult timp simpatomimetice ca terapie tocolitică, dar au fost descrise şi cazuri de hipoglicemie la copii, survenite la 16 ore de la debutul unei intoxicaţii acute cu albuterol. Fenomenul poate fi explicat datorită faptului că iniţial, ca rezultat al intoxicaţiei acute apare hiperglicemie, ce determină o hiperinsulinemie, iar hipoglicemia înregistrată este consecinţa acesteia din urmă.[46]

Alte circumstanţe în care se întâlnesc hipoglicemii toxice sunt intoxicaţiile cu ***inhibitori de monoaminoxidază, hidrazidă şi THAM***. [23]

Isoproterenolul şi THAM induc hipoglicemie prin stimularea eliberării de insulină.[24]

Alte câteva categorii de medicamente pot avea efecte secundare hipoglicemiante, indiferent de scopul pentru care sunt folosite: ***antagonişti ai vitaminei K*** precum ***dicumarolul, sulfamidele, Cotrimoxazolul*** (mai ales la pacienţi diabetici trataţi cu antidiabetice orale de tipul gliburidului), ***haloperidolul, p-aminobenzoatul de potasiu,*** combinaţia ***6-mercaptopurină + metotrexat, Doxiciclina*** etc.[4, 15, 17, 34]

Gatifloxacinul, un antibiotic folosit în exacerbările bronhopneumopatiei obstructive cronice poate avea o acţiune hipoglicemiantă, datorită alterărilor pe care le produce în homeostazia glucozei, însă nu s-a elucidat complet mecanismul său de acţiune. [3]

În fine, ***vasopresina (hormonul antidiuretic) şi analoagele sale*** produc efecte insulinomimetice, cu inducerea unor stări hipoglicemice patente. [30]

BIBLIOGRAFIE

1. Aoyama N., Sasaki T., Yoshida M., Suzuki K., Matsuyama K., Aizaki T., Izumi T., Kondo R., Kamijo Y., Soma K., Ohwada T. – Effect of charcoal hemoperfusion on clearance of cibenzoline succinate (cifenline) poisoning, J Toxicol Clin Toxicol, 37(4):505-8, 1999.
2. Assan R., Perronne C., Chotard L., Larger E., Vilde J.L. – Mefloquine-associated hypoglycaemia in a cachectic AIDS patient, Diabete Metab. 21(1):54-8, 1995.
3. Baker S.E., Hangii M.C. – Possible gatifloxacin-induced hypoglycemia, Ann Pharmacother; 36(11): 1722-6, 2002.
4. Basaria S., Braga M., Moore W.T. – Doxycycline-induced hypoglycemia in a nondiabetic young man, South Med J. 95(11):1353-4, 2002.
5. Bosse G.M. – Conservative management of patients with moderately elevated serum iron levels. J Toxicol Clin Toxicol; 33(2): 135-40, 1995.

Scanned with OKEN Scanner

6. Braitberg G., Kunkel D. B. – Amphetamines and Amphetamine-like drugs, in Emergency Medicine - A Comprehensive Study Guide, 4th Edition, The McGraw-Hill Companies,1996.
7. Buligescu L.- Tratat de hepato-gastroenterologie, vol.2, Ed. Medicală AMALTEA, 1999.
8. Cheney K., Gumbiner C., Benson B., Tenenbein M. – Survival after a severe iron poisoning treated with intermittent infusions of deferoxamine. J Toxicol Clin Toxicol; 33(1): 61-6, 1995.
9. Cisek J. E. - Hallucinogens, in Emergency Medicine - A Comprehensive Study Guide, 4th Edition, The McGraw-Hill Companies,1996.
10. Dobrescu D. – Farmacoterapie practică, vol. 1, 2, Ed. Medicală, 1989.
11. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. - Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd Edition, Williams & Wilkins, p.305-405, 1799-1832, 1997.
12. Goodenberger D. – Medical Emergencies, in The Washington Manual of Medical Therapeutics, 30th Ed., Editors Shubhada N.A., Kellie Flood, Subramanian Paranjohti, Lippincott Williams&Wilkins, p.544-572, 2001.
13. Goodman&Gilman's – The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, 1996.
14. Grigorescu M., Pascu O. – Tratat de gastroenterologie clinică, vol.2, Ed. Tehnică,1997.
15. Halonen P., Salo M.K., Makipernaa A. – Fasting hypoglycemia is common during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia, J.Pediatr., 138(3): 428-31, 2001.
16. Iida H., Morita T., Suzuki E., Iwasawa K., Toyo-oka T., Nakajima T. – Hypoglycemia induced by interaction between clarithromycin and disopyramide, Jpn Heart J, 40(1):91-6, 1999.
17. Juurlink D.N., Mamdani M., Kopp A., Laupacis A., Redelmeier D.A. – Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity, JAMA; 289(13):1652-8, 2003.
18. Kalant H. – The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs, JAMC, 165(7), 917-28, 2001.
19. Karunakara B.P., Maiya P.P., Hegde S.R., Pradeep G.C. – Accidental dextropropoxyphene poisoning, Indian J Pediatr. 70(4):357-8, 2003.
20. Ling L.H., Marchant C., Buckley N.A., Prior M., Irvine R.J. – Poisoning with the recreational drug paramethoxyamphetamine ("death"), Med.J.Aust, 174(9):453-5, 2001.
21. McGuigan M.A. – Acute iron poisoning. Pediatr Ann; 25(1): 33-8, 1996.
22. Mills K.C., Curry S.C. – Acute iron poisoning. Emerg Med Clin North Am; 12(2): 397-413, 1994.
23. Mincu I., Ionescu-Târgovişte C.- Hipoglicemiile, Edit. Medicală, 1990.
24. Mogoş V.T. - Mică enciclopedie de urgenţe metabolice, Edit. Enciclopedică, 1991.
25. Montgomery H., Myerson S. - 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or "Ecstasy") and Associated Hypoglycemia, Am. J. Emerg. Med., vol 15, no.2: 218, 1997.

Scanned with OKEN Scanner

26. Morlet-Barla N., Narbonne H., Vialettes B. – Severe hypoglycemia and recurrence caused by disopyramide-clarithromycin interaction, Presse Med, 29(24):1351, 2000.
27. Ogimoto A., Hamada M., Saeki H., Hiasa G., Ohtsuka T., Hashida H., Hara Y., Okura T., Shigematsu Y., Hiwada K. – Hypoglycemic syncope induced by a combination of cibenzoline and angiotensin converting enzyme inhibitor, Jpn.Heart J., 42(2):255-9, 2001.
28. Palatnick W., Tenenbein M. – Leukocytosis, hyperglycemia, vomiting, and positive X-rays are not indicators of severity of iron overdose in adults. Am J Emerg Med; 14(5): 454-5, 1996.
29. Perrone Jeanmarie, Hoffman R. S. – Cocaine, in Emergency Medicine - A Comprehensive Study Guide, 4th Edition, The McGraw-Hill Companies,1996.
30. Pieptea R.- Diabetul zaharat în clinica medicală, Ed. Academiei, 1989.
31. Refstad S. – Paramethoxyamphetamine (PMA) poisoning; a 'party drug' with lethal effects. Acta Anaesthesiol Scand; 47(10):1298-9, 2003.
32. Richard D. – Les differentes drogues, Impact Medecin – Les dosiers du practicien nr.236 – Drogue: guide practique, p.8-27, 1994.
33. Rothrock S.G., Tarascon Adult Emergency Pocketbook, 2nd Ed., Tarascon Publishing, p.146-147, 2002.
34. Rutschmann O.T., Wicki J., Micheli P., Kondo Oestreicher M., Guillermin Spahr M.L., Droz M. – Co-trimoxazole administration: a rare cause o hypoglycemia in elderly persons, Schweiz Med Wochenschr, 128(31-32):1171-4, 1998.
35. Santos I., Del Arco C., Garcia-Polo I., Noguerado A., Caso E., Gomez-Pan A. – Diabetes mellitus induced by pentamidine, without previous episodes of hypoglycemia, in patients with AIDS, An. Med. Interna, 7(12): 637-8, 1990.
36. Sherlock Sheila & Dooley J. – Diseases of the Liver and Biliary System, 9th Edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993.
37. Smith J.A., Sternbach G. L. - Narcotics, in Emergency Medicine - A Comprehensive Study Guide, 4th Edition, The McGraw-Hill Companies,1996.
38. Spanierman C. – Toxicity, Iron, www.emedicine.com-emerg-topic285.htm, 2003.
39. Sweeney B.J., Edgecombe J., Churchill D.R., Miller R.F., Harrison M.J. – Choreoathetosis/ballismus associated with pentamidine-induced hypoglycemia in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome, Arch.Neurol., 51(7): 723-5, 1994.
40. Takada M., Fujita S., Katayama Y., Harano Y., Shibakawa M. – The relationship between risk of hypoglycemia and use of cibenzoline and disopyramide, Eur J Clin Pharmacol, 56(4):335-42, 2000.
41. Takahashi M., Echizen H., Takahashi K., Shimada S., Aoyama N., Izumi T. – Extremely prolonged elimination of Cibenzoline at toxic plasma concentrations in patients with renal impairments, Ther Drug Monit., 24(4): 492-6, 2002.
42. Tenenbein M. – Benefits of parenteral deferoxamine for acute iron poisoning. J Toxicol Clin Toxicol; 34(5): 485-9, 1996.
43. Tintinalli J.E., Ruiz E., Krome R.L. – Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 4th edition, 1996.
44. Voicu V., Macovei R., Miclea L. – Ghid de toxicologie clinică, Ed. Medicală Amaltea, 1999.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul IX. HIPOGLICEMIILE ALCOOLICE

Alcoolul este cel mai folosit drog în toată lumea. Spre exemplu, în Statele Unite este consumat regulat de aproape jumătate din populaţia adultă. Dintre pacienţii spitalizaţi, 20-40% au probleme de sănătate legate de alcool, iar la vârstnici, spitalizările din cauza alcoolului sunt mai numeroase decât cele datorate infarctului miocardic.[34]

Un studiu retrospectiv personal pe 15497 pacienţi internaţi cu diagnosticul de intoxicaţie acută exogenă în Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgenţe Iaşi, într-o perioadă de 10 ani (1991-2000), a evidenţiat că intoxicaţiile acute cu alcool etilic au reprezentat 10,33% (1602 cazuri). [37]

Alcoolul penetrează în toate ţesuturile şi afectează majoritatea funcţiilor vitale, deoarece este o moleculă mică solubilă atât în apă cât şi în lipide. Ficatul este organul cel mai sever afectat în alcoolism. În unele localităţi urbane, ciroza (de obicei o complicaţie a alcoolismului) este a patra cauză de deces la grupul de vârstă 25-64 ani.[34]

IX.1. Metabolismul alcoolului etilic

IX.1.1. Absorbţia

Ficatul este sediul primar al metabolismului etanolului. Cantitatea de alcool ingerată se absoarbe la nivelul mucoaselor gastrică şi duodenală. Unii autori admit şi o absorbţie la nivelul mucoasei bucale. Cel mai rapid, alcoolul se absoarbe prin mucoasa gastrică (20-30%) şi a intestinului subţire (în special duoden), ajungând prin vena portă la ficat. Se mai poate absorbi prin colon şi prin inhalare la nivelul plămânilor. Absorbţia prin piele, deşi posibilă, este mică. Viteza de absorbţie prin mucoasa gastrică depinde de: conţinutul în alcool al băuturii ingerate; rapiditatea ingestiei; existenţa sau lipsa alimentelor din stomac; tipul alimentelor (grăsimile sau substanţele proteice întârzie absorbţia); unele medicamente (anticolinergicele atropinice, neurolepticele, antidepresoarele triciclice) frânează absorbţia; alte situaţii (spasmul piloric provocat de o cantitate mare de alcool prelungeşte timpul de golire al stomacului, întârziind absorbţia). La început ritmul de absorbţie este mai rapid, mai ales în cazul băuturilor tari, apoi scade. Absorbţia completă poate necesita 2-6 ore. Rapiditatea absorbţiei alcoolului se datorează moleculei sale mici şi solubilităţii mari în apă. Creşterea concentraţiei alcoolului ingerat favorizează, până la o anumită limită, o absorbţie rapidă. Absorbţia din intestinul subţire este rapidă şi completă, fiind independentă de concentraţia alcoolului sau de prezenţa sau absenţa alimentelor.[6]

După absorbţia în tubul digestiv, alcoolul se distribuie în toate ţesuturile şi lichidele organismului, celulare şi extracelulare, prin traversarea membranelor, rămânând în stare dizolvată. Repartiţia alcoolului în ţesuturi se face în funcţie de bogăţia lor în apă sau grăsimi, ţesuturile cu conţinut mai mare în apă primind o cantitate mai mare de alcool. Conţinutul de alcool din creier depinde de concentraţia alcoolului din sânge. Cantitatea de alcool din lichidul cefalorahidian este mai mică decât cea din sânge în perioada absorbţiei şi mai mare când alcoolemia scade.

Alcoolemia reprezintă concentraţia alcoolului în sânge exprimată în grame la litru şi atinge nivelul maxim în intervalul de 30-120 minute de la ingestie.[6] După unii autori, o alcoolemie de 1g/litru rezultă în general în urma ingestiei de 1 g alcool pur/kg (alcoolul oficinal, de 95°, conţine 92,5% alcool pur).[45] Concentraţia alcoolului în orice

ţesut rezultă din raportul între viteza de difuziune şi viteza de oxidare, existând la un moment dat un echilibru care se stabileşte atunci când sângele, nemaiprimind alcool de la locul de absorbţie, cedează ţesuturilor atât alcool cât sunt ele capabile să oxideze.

Există mici cantităţi de alcool în ţesuturi şi umori (în lipsa introducerii sale din afară), ca rezultat al unor metabolisme (2-3 mg‰). După natura alcoolului, timpul în care alcoolemia este maximă variază de la 30 la 90 minute. 90-98% din cantitatea de alcool absorbită se oxidează, iar restul se elimină nemodificat prin urină, respiraţie, salivă şi transpiraţie. În cazul consumării unei cantităţi mari de alcool, eliminarea nemodificată a acestuia poate creşte, prin hiperventilaţie, până la 10%. Când absorbţia din tubul digestiv este lentă, alcoolemia poate rămâne foarte mică, pentru că organismul poate oxida întreaga cantitate primită.[6] Există variaţii individuale, astfel că nu se poate stabili care va fi alcoolemia în cazul ingerării unei anumite cantităţi dintr-o băutură alcoolică, iar tulburările clinice sunt diferite de la individ la individ, la alcoolemii identice. Astfel, la abstinenţi, gastrectomizaţi, traumatizaţi cranian şi epileptici, starea de ebrietate se întâlneşte la alcoolemii sub 1,5 g‰, iar la cei din regiunile viticole, la alcoolemii de 2,5 g‰ nu sunt semne aparente de intoxicaţie.[45] O doză fixă de alcool absorbită în jurul orei 10^{00} determină alcoolemia cea mai mare şi invers, dacă aceeaşi cantitate este ingerată în jurul orei 24^{00}. La cantităţi egale de alcool, berea produce o alcoolemie mai mică decât whisky-ul. La un adult de greutate medie, 45 g alcool ingerat sub formă de whisky pe stomac în depleţie determină o alcoolemie între 0,65-0,90 g‰, dar consumat cu alimente, alcoolemia va fi la jumătate.

Felul alimentelor poate influenţa alcoolemia, grăsimile şi proteinele determinând în general alcoolemii joase, existând chiar ipoteza unei combinaţii între alcool şi aminoacizi. La diabetici, nivelul alcoolemiei poate fi crescut după ingestia aceleiaşi cantităţi de alcool, comparativ cu un individ sănătos. [6]

IX.1.2. Etanolul endogen şi semnificaţia lui metabolică

În lipsa oricărui aport de alcool din afară, la om, datorită metabolismului altor substanţe, dar mai ales activităţii florei microbiene intestinale, există urme de alcool în sânge în cantităţi de ordinul 0,001-0,002 g‰.[6] Folosind metode enzimatice de determinare a etanolului endogen, s-au raportat în sânge valori de 1,5 până la 67 µg/g.[48]

Dacă se administrează un tratament antibiotic, urmele de alcool din sângele portal dispar. Datorită faptului că prin ficat trece tot sângele provenind din intestin, aici s-a dezvoltat capacitatea etiloxidării. Când aportul depăşeşte această capacitate, o parte din alcool rămasă neoxidată părăseşte ficatul, alcoolemia creşte şi sângele distribuie, după afinităţi, alcool în toate ţesuturile, apărând intoxicaţia.[6, 48, 50]

Există sisteme alternative ce sunt responsabile de formarea alcoolului endogen. În condiţii fiziologice, alcool-dehidrogenaza (ADH) funcţionează principal ca o enzimă ce reduce acetaldehida în etanol (fig.IX.1).

Echilibrul constant al ADH va permite ca oxidarea alcoolului să survină doar în cazul când concentraţiile de etanol depăşesc nivelurile de ADH de 100-1000 ori. Cele mai mari concentraţii de etanol se înregistrează numai după aport exogen de etanol. Astfel ADH trebuie considerată ca enzima ce menţine un echilibru între acetaldehida

Scanned with OKEN Scanner

endogenă şi etanolul endogen şi nu ca enzima a cărei funcţie principală ar fi de oxidare a etanolului exogen ce pătrunde în organism din intestin.

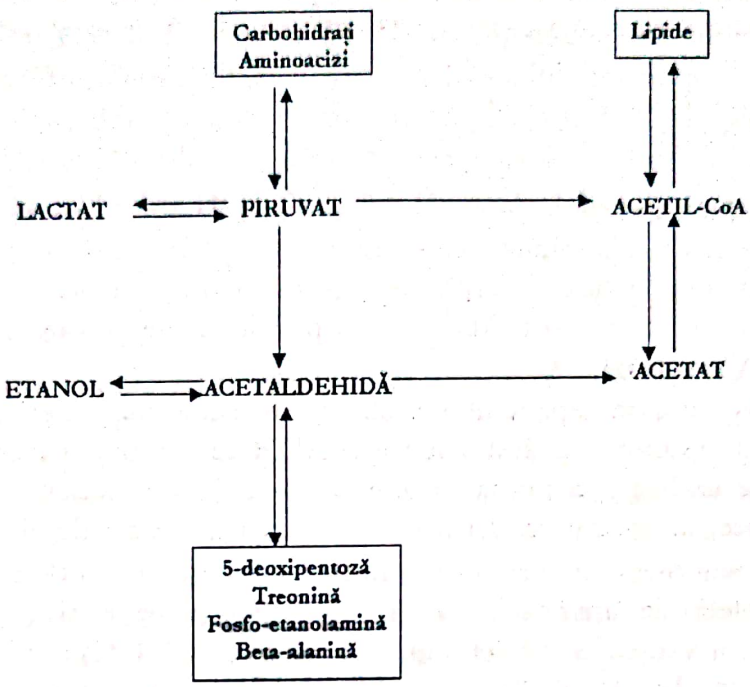


Fig.IX.1. Etanolul endogen şi acetaldehida endogenă în metabolism

Degenerarea sistemelor care sintetizează acetaldehida şi etanolul endogen şi tulburările funcţiilor normale ale enzimelor care catabolizează etanolul şi acetaldehida endogene în timpul consumului cronic excesiv de alcool, va avea ca rezultat dependenţa fizică, deoarece singura modalitate în care un individ poate obţine metabolitul esenţial (ex. etanol sau acetaldehidă) este să le aducă din surse exogene.[50]

IX.1.3. Metabolismul hepatic al etanolului

În hepatocite, există 3 căi de metabolizare a alcoolului, fiecare situată în alt compartiment subcelular: calea alcool-dehidrogenazei (ADH), situată în citosol; calea sistemului oxidant microzomal, situată în reticulul endoplasmic; calea catalazei, situată în peroxizomi. Toate aceste căi duc la formarea de acetaldehidă, metabolit cu înaltă toxicitate pentru hepatocit.[23, 67]

IX.1.3.1. Metabolizarea alcoolului etilic pe calea alcool-dehidrogenazei (ADH)

Calea ADH reprezintă calea majoră de metabolizare a alcoolului. ADH este o enzimă situată în mai multe ţesuturi, ce catalizează conversia alcoolului în acetaldehidă.

În absenţa consumului de alcool, enzima are o largă specificitate de substrat care include dehidrogenarea steroizilor, oxidarea alcoolilor intermediari ai şuntului căii

Scanned with OKEN Scanner

metabolice a mevalonatului, metabolizarea alcoolului produs prin fermentaţie în intestin şi ω – oxidarea acizilor graşi. Aceste procese reprezintă substratele fiziologice ale ADH.

ADH situată în hepatocitele umane este o zinc-metaloenzimă, cu 5 clase de forme moleculare multiple (5 tipuri genetice, ADH1 până la ADH5) care rezultă din asocierea cu 8 tipuri diferite de subunităţi - α, β1, β2, β3, γ1, γ2, π şi χ – în molecule active dimerice. Sunt 3 tipuri de subunităţi în clasa I: α, β, γ. Polimorfismul apare la 2 loci, ADH2 şi ADH3, care codifică subunităţile β şi γ. Clasa a II-a de izoenzime migrează mai anodic decât clasa I de izoenzime şi spre deosebire de ultimele, care în general au valori ale Km scăzute pentru etanol, clasa a II-a (sau π) ADH are o Km relativ mare (34 mM) şi sunt relativ insensibile la inhibiţia cu 4- metilpirazol. Clasa a III-a (χADH) nu participă la oxidarea etanolului în ficat datorită afinităţii sale foarte scazute pentru acest substrat. Mai recent, o nouă izoenzimă a ADH a fost purificată din stomacul uman, aşa numita σ – sau (clasa IV) μ-ADH.[33]

Metabolismul extrahepatic al etanolului este neglijabil, cu excepţia stomacului şi rinichiului, restul ţesuturilor având izoenzime ADH cu afinitate mai mică. ADH gastrică realizează o metabolizare la prima trecere, acţionând ca o barieră protectoare faţă de efectele sistemice, în special când există un consum moderat de alcool. ADH gastrică (clasa IV ADH sau σ – ADH) a fost purificată, i s-a obţinut cADN întreg, a fost dedusă secvenţa completă de aminoacizi a sa, i s-a clonat gena şi a fost localizată pe cromozomul 4. În stomac există cel puţin 3 izoenzime ADH. Când băuturile alcoolice cu concentraţii mici de alcool (berea) sunt consumate în timpul mesei, are loc o metabolizare gastrică redusă, ceea ce duce la niveluri sanguine crescute de alcool, spre deosebire de băuturile cu concentraţii mari de alcool. Ingerarea băuturilor alcoolice fără alimente duce la o reducere a metabolizării prin intermediul ADH gastrice, datorită golirii gastrice accelerate. S-a demonstrat prin studii histochimice şi kinetice că există câteva izoenzime ADH în mucoasa gastrică, cu proprietăţi kinetice diferite. După doze mici de alcool administrate oral, intervine în stomac metabolismul de primă trecere, ceea ce reduce concentraţiile plasmatice, comparativ cu administrarea intravenoasă sau intraduodenală. Activitatea ADH gastrice este redusă la femei, vârstnici, asiatici, în post, alcoolism cronic şi după gastrectomie. Efecte similare au consumul de aspirină şi blocanţi-H2, cu excepţia famotidinei.[22, 23, 24, 25, 33]

Acţionând asupra alcoolului printr-un proces de oxidare, ADH determină formarea de acetaldehidă şi hidrogen. Acetaldehida este metabolizată până la acetat, care este eliberat în mare parte în torentul sanguin, iar surplusul de hidrogen este transferat cofactorului nicotin-adenin-dinucleotid (NAD), convertindu-l în forma sa redusă (NADH). Rezultatul acţiunii ADH asupra alcoolului este generarea în exces a echivalenţilor reducători, în ficat, în special NADH, generare care depăşeşte capacitatea hepatocitelor de a menţine homeostazia redox, apărând următoarele tulburări metabolice:

- hipoglicemie;
- hiperlactacidemie;
- creşterea concentraţiei de α- glicerolfosfat;
- înglobarea acizilor graşi cu favorizarea acumulării hepatice de trigliceride, deci steatoză;

Scanned with OKEN Scanner

- promovarea sintezei de acizi graşi.[23, 33]

Sistemul hepatic ADH este principalul mijloc de oxidare a alcoolului. Cantitatea de ADH hepatic creşte cu vârsta, ajungând la nivelul normal la 5 ani. Deşi măsurarea cantităţii de ADH din ficat întâmpină dificultăţi tehnice, s-a calculat că enzima este în exces, astfel încât nu lipsa ei stă la baza capacităţii limitate a ficatului de a oxida alcool.

În procesul transformării etanolului la nivel hepatic, legătura între ADH şi NAD este strict necesară pentru activitatea enzimatică. Limitarea capacităţii de oxidare a ficatului poate ţine şi de cantitatea de NAD existentă. În procesul de oxidare, NAD trece în NADH. O scădere a NAD sau un exces de NADH determină scăderea capacităţii de etiloxidare hepatică. Echilibrul dintre NAD şi NADH este determinat de gradul de fosforilare a ficatului, care asigură procesele sale de oxidoreducere. Scăderea capacităţii de etiloxidare hepatică poate fi obţinută experimental printr-o dietă fără proteine, având ca rezultat scăderea ADH.[6]

Metabolizarea alcoolului de către ADH generează acetaldehidă şi NADH, cu creşterea consecutivă a raportului $NADH/NAD^+$. Unii autori au sugerat că oxidarea acetaldehidei de către aldehid oxidază (AO) ar putea fi responsabilă de generarea radicalilor oxidanţi în timpul metabolizării etanolului. Sunt studii care demonstrează că AO acţionează nu doar asupra acetaldehidei dar şi asupra NADH, cu formare de anion superoxid (O^{2-}). Se pare că ADH reduce NAD^+ la NADH, care este oxidat de AO, generând specii reactive de oxigen şi NAD^+ disponibil pentru a fi redus în continuare de către ADH. Din studiile efectuate în prezenţa unor antioxidanţi s-a observat că adăugarea superoxiddismutazei şi/sau catalazei nu inhibă peroxidarea lipidică. Aceste studii indică faptul că oxidarea NADH prin intermediul AO poate juca un rol în generarea speciilor reactive de oxigen de către etanol, contribuind la hepatotoxicitatea acestuia.[44]

Mecanismul intim al primei etape de oxidare a alcoolului a fost pus în evidenţă cu ajutorul etanolului marcat. Azotul din nucleul piridinic al NAD trece din pentavalent în trivalent, eliberând astfel 2 valenţe ale carbonului de care se va lega un atom de hidrogen. În acest fel, alcoolul se transformă în aldehidă acetică, iar NAD se reduce în NADH. Reacţia de oxidare a alcoolului necesită energie. Consumul de oxigen al ficatului este puţin afectat de oxidarea alcoolului. În cursul acestui proces 1/3 din cantitatea de energie ce se eliberează este transferată fosfaţilor. Oxidarea alcoolului este limitată de cantitatea de acetaldehidă formată, procesul însuşi determinând o scădere a oxidării altor substanţe, deci prevalează asupra altor reacţii catabolice ale ficatului. Normal ficatul utilizează grăsimile în metabolism, dar alcoolul oxidându-se rapid şi competitiv, inhibă oxidarea acestora.

Acetatul rezultat din catabolismul etanolului suferă o serie de transformări:

- o parte se esterifică, transformându-se în acetil-coenzimă A, care se oxidează în ciclul Krebs;
- o altă parte este încorporată în corpii cetonici, în acizii graşi, proteine şi glicogen.

Este demonstrat că o parte din acetatul rezultat din oxidarea etanolului (după unii autori o parte din acetaldehidă) trece în acetil-CoA şi pe această cale se transformă în lipide, acizi graşi şi colesterol. Acetil-CoA rezultă în cantitate mare în ficat şi din oxidarea acizilor graşi. Intrarea acetil-CoA în ciclul acizilor tricarboxilici este condiţionată de

Scanned with OKEN Scanner

disponibilitatea celulei în acid oxalilacetic şi citratsintetază. Cantitatea de acetil-CoA depăşind capacitatea oxidativă a ficatului, determină prin condensarea a două molecule apariţia acetoacetatului care, în funcţie de starea de oxidoreducere a lanţului respirator (exprimat şi prin raportul NAD^+/NADH), se poate reduce la acid β-hidroxibutiric. Corpii cetonici rezultaţi trec în circulaţie şi de aici în ţesuturi unde se oxidează până la CO_2 şi H_2O. Corpii cetonici sintetizaţi în ficat constituie substraturi oxidabile pentru multe ţesuturi. Acumularea acestora ca urmare a tulburărilor în oxidarea lor are consecinţe grave. Acetil-CoA este un intermediar în metabolismul alcoolului deoarece:

- nu există alt drum cunoscut pentru un astfel de metabolism cu 2 carboni uniţi;
- alcoolul izotop este găsit în grupul acetil al unei amine acetilate metabolic, ceea ce poate constitui o probă sigură a transformării în acetil-CoA, dacă este sigur că ea reprezintă singurul agent acetilant din organism.

Drumul oxidativ cel mai important pentru acetil-CoA este cel al acidului citric, prin intermediul căruia alcoolul este degradat până la CO_2 şi H_2O. Se admite că tot prin acest ciclu sunt încorporaţi în proteine sau hidraţi de carbon atomii de alcool.

Acetil-CoA este punctul de plecare al sintezei acizilor graşi şi a colesterolului. Metoda izotopică a arătat că o parte din alcool se fixează în ţesuturi. Oxidarea alcoolului ar avea loc după următoarea schemă:

Alcool → acetaldehidă → acetat → acetil-CoA → ciclul acidului citric → $CO_2 + H_2O$.

Acetil-CoA → colesterol + acizi graşi.

Acetaldehida şi acidul acetic sunt precursori ai acizilor graşi şi colesterolului, tocmai datorită faptului că în procesul metabolic trec prin acetil-CoA. Scăderea progresivă a alcoolului reflectă arderea sa în organism, dar metodele cu radioizotopi au demonstrat că trebuie să se ţină seama de cantitatea de alcool metabolizată şi fixată în organism. Studiile cu alcool marcat au arătat că mici cantităţi de alcool sunt încorporate în corpi cetonici, acizi graşi, proteine, glicerol şi glicogen. Se admite existenţa unei viteze constante de metabolizare a alcoolului, de la absorbţie până la completa eliminare, indiferent de cantitatea de alcool administrată. Totuşi viteza de oxidare creşte diferit pentru băuturile tari (cu 21%) faţă de cele slabe (creşte cu 35%), dacă se dublează ingestia orală de la 0,5 la 1g alcool/kgc. Unii autori au arătat că nivelul oxidării etanolului în ficat este constant dacă concentraţia sa este cuprinsă între 60-250 mg% şi este mai mare când concentraţia este între 15-30 mg%.[6]

Ţesutul hepatic are cea mai mare capacitate de oxidare a alcoolului, dar rinichii transformă alcoolul în lipide mai bine. Acizii graşi, care reprezintă substratul normal al ficatului sunt oxidaţi la nivel mitocondrial, în timp ce etanolul este oxidat în citosol. Alcoolul fiind degradat foarte rapid, se acumulează mari cantităţi de NADH în parte în citosol. În mod normal, când neoglicogeneza este activă, hidrogenul este transferat din mitocondrii, unde se formează cea mai mare cantitate de NADH, în citosol. Când are loc oxidarea alcoolului apare o lipsă a substraturilor reducătoare. Ca atare în citosolul celulelor hepatice se acumulează H^+, produs în cursul reacţiei ADH, iar echivalenţii reducători sunt transportaţi din citosol în mitocondrii, unde sunt oxidaţi în procesul respirator.

Nivelul activităţii redox este diferit în celula hepatică, citosolul fiind mult mai oxidat decât mitocondriile. Alcoolul dezechilibrează raportul NAD/NADH, ducând implicit la un dezechilibru între toate cuplurile de substrat care, ca şi ADH, depind de

Scanned with OKEN Scanner

această coenzimă, atât în citosol cât şi în mitocondrii. Întrucât raportul lactat/piruvat serveşte frecvent drept criteriu de apreciere al potenţialului redox din citosol, iar raportul hidroxibutirat/acetoacetat drept criteriu de apreciere al activităţii redox a mitocondriilor, ne putem referi la aceşti parametri când luăm în discuţie catabolismul etanolului şi repercursiunile asupra metabolismului hepatic. Alcoolul nu are nici o acţiune asupra activităţii redox a rinichiului şi inimii. În concentraţii toxice determină o scădere a raportului lactat/piruvat din hematii. Sunt experienţe care demonstrează că şi ţesutul pulmonar poate transforma alcoolul în CO_2 şi acizi graşi.

Experimental s-a dovedit că administrarea de acetat, piruvat şi glucoză inhibă oxidarea alcoolului, prelungind alcoolemia. Inhibiţia cu piruvat se datorează competiţiei pentru coenzima NAD, ea fiind redusă mai ales în ciclul acidului tricarboxilic (TCA), decât pentru oxidarea alcoolului.

50% din alcool se fixează în ficat, apoi urmează plămânul, splina, rinichii, creierul, stomacul, inima, pielea şi muşchii. Cantitatea de alcool fixată este mai mică decât cea administrată. Administrarea zilnică de alcool, timp de 8 zile, realizează o fixare a alcoolului doar de 4 ori mai mare celei corespunzătoare unei doze mai mici, dar eliminarea s-ar putea atunci întinde timp de o lună. Continuarea administrării nu poate duce la o creştere a fixării. Există un paralelism între metabolismul alcoolului şi al acetaldehidei demonstrat cu ajutorul izotopilor radioactivi. S-a constatat că 62% din alcool şi 67% din acetaldehidă metabolizate la 30 minute de la administrare sunt fixate, iar restul de 38% respectiv 33% sunt arse până în stadiul de $C^{14}O_2$. În schimb arderea acetatului până la stadiul de $C^{14}O_2$ se face în proporţie de 67%.

Activităţile energetice ale ficatului care au loc prin arderea lipidelor se pot desfăşura pe seama oxidării alcoolului. Blocarea ciclului TCA are drept consecinţă scăderea sintezei aminoacizilor, a hidraţilor de carbon şi a acizilor graşi.

În cursul metabolizării etanolului are loc acumularea NADH, care nu poate traversa membrana mitocondrială. Ciclul TCA este afectat prin pătrunderea în mitocondrii a echivalenţilor reduşi. TCA are posibilitatea să oxideze echivalenţii reduşi formaţi în citosol, în primele etape ale oxidării alcoolului, sau când doza este mică. Din combinaţia acetil-CoA cu oxalacetat rezultă citrat. NADH în exces determină o creştere a citratului şi malatului, consecinţa fiind scăderea oxalacetatului. Echilibrul acestor reacţii biochimice la nivel citoplasmatic şi mitocondrial este esenţial în cursul catabolizării etanolului. Scăderea piruvatului şi oxalacetatului influenţează cantitatea de citrat, moment care corespunde cu epuizarea posibilităţilor de oxidare a echivalenţilor reduşi în ciclul TCA şi în final afectarea respiraţiei în hepatocit. Etanolul are deci şi efect hipoxemiant (cea mai mare cantitate de oxigen din ficat se consumă în procesul de oxidare a etanolului).[6]

IX.1.3.2. Metabolizarea alcoolului etilic prin sistemul MEOS

În catabolismul etanolului intervine şi sistemul microzomial MEOS (Microsomial Ethanol Oxidizing System) descoperit de Lieber şi De Carti.[6] Sistemul MEOS constă din două enzime: citocrom P450 şi NADPH-cit-P450-reductaza.[46] La microscopul electronic se observă o veziculare a reticulului endoplasmatic din hepatocit, în cazul administrării prelungite de etanol, ca urmare a modificărilor enzimatice. Acest sistem angajează pentru funcţionare un cofactor NADPH şi oxigen molecular. Creşterea

Scanned with OKEN Scanner

enzimelor microzomiale, care sunt însă epuizate în cursul procesului de catabolizare a etanolului, explică o serie de interacţiuni între alcool şi diverse substanţe medicamantoase. Astfel, ingestia concomitentă de barbiturice şi alcool face ca dispariţia substanţelor barbiturice şi a meprobamatului să fie încetinită, ducând la sumare şi la o prelungire a efectelor acestor substanţe în intoxicaţiile mixte, deoarece metabolizarea multor droguri are loc prin sistemul enzimatic microzomial.

Oxidarea etanolului prin sistemul MEOS se face după reacţia:

$$CH_3CH_2OH + NADPH + H^+ + O_2 \rightarrow CH_3CHO + NADP^+ + H_2O$$

Activitatea MEOS este indusă prin consumul cronic de etanol. Se observă în acest caz o creştere a reticulului endotelial din ficat, mărturie a creşterii activităţii MEOS, ca şi o creştere a eliminării etanolului. Acest fenomen explică în parte toleranţa bună la alcool a vechilor băutori.[67] În condiţiile consumului de alcool în societate, MEOS este o cale metabolică minoră, ţinând cont de procentul de alcool metabolizat.

Principalul component al MEOS este citocromul P450 CYP2E1, inductibil de către etanol, care este crescut de 4-10 ori în biopsiile hepatice ale subiecţilor care au consumat recent alcool, cu o creştere corespondentă a mARN.[4, 23, 33] Inducţia acestei enzime este importantă deoarece CYP2E1 este considerată responsabilă pentru iniţierea injuriei tisulare ce conduce la hepatopatia alcoolică.[4] De asemenea inducţia acestei enzime contribuie la toleranţa la alcool ce se dezvoltă la alcoolici (în plus faţă de toleranţa sistemului nervos central) cu posibilitatea implicării şi a altor citocromi P450 (CYP1A2, CYP3A4).[33]

2E1 are prin acţiunile sale o serie de consecinţe:

- generează radicali liberi de oxigen (ex. radicali superoxid);
- activează mulţi compuşi xenobiotici în metaboliţi toxici (ex. solvenţi organici, tetraclorura de carbon, unele medicamente);
- realizează oxidarea alcoolului fără o producţie energetică asociată, explicând în parte deficitul energetic al alcoolicilor.[23]

Sinteza izoenzimei 3A este indusă de etanol, dar şi de izoniazidă, acetonă, pirazol, imidazol, benzen şi tricloretilenă. Pe de altă parte, această izoenzimă este capabilă să metabolizeze etanol, dar şi alţi alcooli alifatici (metanol, propanol, butanol, pentanol), ca şi alţi compuşi cum ar fi anilina, dimetilnitrozamina, tetraclorura de carbon. Aceasta ar explica interacţiunile metabolice între alcool şi anumite substanţe a căror oxidare se face prin intervenţia aceloraşi sisteme microzomiale.[67]

În plus faţă de toleranţa la alcool, alcoolicii tind să dezvolte toleranţă la variate alte droguri. Într-adevăr, rata clearance-ului drogurilor din sânge este crescută la alcoolici. Aceasta poate fi cauzată de o varietate de alţi factori decât etanolul, cum ar fi componentele băuturilor non-alcoolice şi utilizarea altor droguri, comun asociate cu alcoolismul. Studiile controlate au arătat că administrarea alcoolului pur în condiţii de dietă fără deficienţe, atât la oameni cât şi la şobolani a avut ca rezultat o creştere remarcabilă a ratei de clearance sanguin a meprobamatului şi pentobarbitalului, precum şi a altor droguri variate. Toleranţa metabolică persistă câteva zile sau săptămâni după întreruperea abuzului de alcool şi durata recuperării variază în funcţie de drogul implicat.

Experimental, acest efect al consumului cronic de etanol este modulat în parte de conţinutul dietei în carbohidraţi, lipide şi proteine. Este acum recunoscut faptul că

Scanned with OKEN Scanner

CYP2E1, în plus faţă de activitatea sa de oxidare a alcoolului, catalizează ω–1 şi ω–2 hidroxilările acizilor graşi. Mai mult decât atât, acetona este atât un inductor, cât şi un substrat al CYP2E1. Excesul de corpi cetonici şi acizi graşi acompaniază de obicei diabetul şi obezitatea morbidă, condiţii associate cu steatoza hepatică non-alcoolică (SHNA). Se pare că patogenia SHNA este datorată cel puţin în parte inducţiei în exces a CYP2E1.

Clinic, în plus faţă de oxidarea etanolului, o caracteristică importantă a CYP2E1 este capacitatea sa extraordinară de a converti multe xenobiotice în metaboliţi cu înaltă toxicitate, ceea ce explică vulnerabilitatea crescută a alcoolicului. Aceşti agenţi includ solvenţii industriali (bromobenzen şi clorură de vinil), agenţii anestezici (enfluran şi metoxifluran), medicamente uzuale (izoniazidă şi fenilbutazonă), droguri ilicite (cocaină) şi analgezice larg răspândite (acetaminofen), toate fiind substrate pentru şi/sau inductori ai CYP2E1.

Efectele acetaminofenului, etanolului şi postului sunt sinergice deoarece toate trei scad nivelul glutationului redus, un "curăţător" de radicali liberi toxici. Şobolanii hrăniţi cronic cu etanol prezintă o rată crescută a turn-over-ului glutationului (GSH), iar etanolul produce o creştere a pierderilor din ficat. Pierderea selectivă a acestui compus din mitocondriile hepatice contribuie la stresul oxidativ remarcabil indus de alcool şi la afectarea acestor organite celulare.

CYP2E1 generează de asemenea câteva specii active ale oxigenului care, în plus faţă de scăderea nivelului de GSH, promovează injuria celulară prin inactivarea enzimelor şi peroxidarea lipidelor. La pacienţii cu ciroză, depleţia hepatică de α–tocoferol, un antioxidant major, potenţează acest efect. GSH oferă unul din mecanismele de curăţare a radicalilor liberi toxici. Refacerea GSH poate fi obţinută prin administrarea precursorilor cisteinei (unul din aminoacizii acestui tripeptid), cum ar fi acetilcisteina sau S-adenozil-L-metionina (SAMe). Experimental, CYP2E1 a fost de asemenea reglat de către polienilfosfatidilcolină, un potenţial tratament benefic în aceste situaţii.[33]

Contribuţia MEOS în metabolismul alcoolului este de 30% în medie, la o concentraţie de 10 mM şi de 60% pentru 50 mM.[67]

Oxidarea pe calea MEOS este dezavantajoasă pentru că se reduce sinteza de ATP. Energia rezultată din metabolizarea alcoolului pe această cale poate fi parţial stocată, restul este împrăştiată sub formă de căldură. Pierderea calorică este cu atât mai mare cu cât consumul de alcool este mai mare. De aici s-a introdus noţiunea de "calorii goale" ale alcoolului.[46]

De altfel, în cursul oxidării microzomale a etanolului, radicalii hidroxilaţi OH^- sunt produşi în cursul transferului electronilor şi în particular în timpul oxidării NADPH sub acţiunea enzimei NADPH-citocrom P450 reductază. Aceştia sunt susceptibili de a oxida etanolul în acetaldehidă. Alte specii oxidante cum ar fi complexul perferilcitocrom P450 sunt egal implicate la acest nivel. În anumite condiţii şi după o intoxicaţie cronică cu alcool, calea radicalară poate reprezenta până la 50% din calea microzomală in vitro.

În prezent sunt emise ipoteze asupra posibilităţii de oxidare radicalară a etanolului în mitocondrie, aici fiind sediul unei producţii importante de radicali liberi in vivo după o încărcare cu etanol. Este probabil ca o parte din radicalii liberi să fie produşi în mod egal în citosol prin intermediul xantinoxidazei.[67]

Scanned with OKEN Scanner

IX.1.3.3. Metabolizarea alcoolului etilic pe calea catalazei

Catalaza este prezentă în aproape toate ţesuturile mamiferelor şi în particular în hepatocite unde este localizată în principal în peroxizomi. Peroxizomii sunt organite celulare caracterizate prin capacitatea de a produce şi descompune H_2O_2. Peroxizomii hepatici au ca enzime marker urat-oxidaza, catalaza sau delta-aminoacid-oxidaza. Ei conţin enzime care produc sau descompun apa oxigenată. Au rol în detoxifierea diferitelor molecule, aproape jumătate din etanolul ingerat este oxidat la acetaldehidă pe această cale. Peroxizomii consumă 10% din oxigenul folosit de ficat. Membrana peroxizomilor este neobişnuit de permeabilă pentru ionii şi moleculele cu greutate moleculară mică (etanol).

Peroxizomii catalizează şi oxidează acizii graşi în acetil-CoA, folosind o enzimă ce produce şi H_2O_2. 1/4 - 1/5 din totalul oxidărilor acizilor graşi are loc în peroxizomi, restul având loc în mitocondrie. Consecinţele unei producţii hepatice crescute de NADH, cu creşterea raportului NADH/NAD, ca urmare a metabolizării alcoolului sunt responsabile de diferite anomalii metabolice legate de consumul de etanol. Una din acestea este creşterea lipogenezei şi scăderea oxidării lipidelor.[26] Teoretic, creşterea lipogenezei ar putea fi considerată ca un mijloc de contrabalansare a excesului de ioni de H_2. Activitatea ciclului Krebs fiind redusă în parte din cauza încetinirii reacţiilor ciclului ce necesită NAD, mitocondriile vor utiliza echivalentul hidraţilor de carbon provenind din etanol, mai mult decât pe cei din oxidarea acizilor graşi în ciclul Krebs. Astfel, acizii graşi, care normal reprezintă principala sursă de energie pentru ficat, sunt înlocuiţi de alcool. Rezultă o acumulare în ficat fie de grăsimi alimentare, fie de acizi graşi endogeni, în absenţa aportului exogen. Se face astfel o legătură între peroxidarea lipidelor şi progresia hepatopatiei alcoolice.

Administrarea acută de etanol produce peroxidarea lipidelor hepatice, însoţită de scăderea glutationului. Administrarea cronică de alcool produce depleţia glutationului şi a nivelului peroxidării lipidelor ceea ce poate contribui la leziunile hepatice.

Catalaza, enzima majoră a peroxidării este sintetizată în citosol şi apoi transferată în peroxizomi, fiind capabilă să oxideze alcoolul la acetaldehidă cu consum de H_2O_2. După Lieber, oxidarea alcoolului dependentă de H_2O_2 mediată de catalază ar fi în aceeaşi proporţie cu oxidarea alcoolului prin MEOS.

Acţiunea protectivă a catalazei este completată de acidul ascorbic, glutationul redus şi vitamina E care acceptă uşor electroni şi reprezintă mijlocul de eliminare a radicalilor liberi.[8]

Catalaza este capabilă să oxideze etanolul in vitro în prezenţa unui sistem generator de H_2O_2.

$$CH_3CH_2OH + H_2O_2 \xrightarrow{\text{catalază}} CH_3CHO + 2H_2O$$

Peroxidul de hidrogen poate fi produs prin reacţii diferite de metabolism intermediar:

- la nivelul microzomilor, prin reoxidarea NADPH sub acţiunea NADPH-oxidazei;
- în citoplasmă, prin transformarea hipoxantinei în xantină.

Oxidarea etanolului pe calea catalazei depinde de concentraţia de H_2O_2 celulară.

Scanned with OKEN Scanner

Cele trei sisteme enzimatice la care se adaugă calea radicalară sunt capabile să oxideze etanolul in vitro, dar rolul lor in vivo nu este egal (fig. IX.2).

Alcool-dehidrogenaza joacă un rol principal, în timp ce MEOS, calea radicalară şi catalaza intră în joc doar pentru concentraţii foarte mari de etanol. MEOS intervine şi în inducţia metabolică observată la alcoolicii cronici.[67]

Se admite că în cadrul sistemului microzomial se arde aproximativ 20% din cantitatea de alcool ingerată, rolul enzimelor microzomiale crescând în intoxicaţiile grave. Se pare că acest sistem este solicitat numai când concentraţia alcoolului plasmatic depăşeşte 80 micromoli/ml. Activitatea acestor enzime depinde şi de regimul alimentar, un regim hipoproteic sau hipolipidic determină creşterea enzimelor microzomiale, prin administrarea concomitentă de alcool.

Sistemul microzomial de ardere a alcoolului explică o serie de perturbaţii ce apar în metabolismul lipidic în cursul administrării cronice de etanol. Acumulările de lipide în ficat se pot explica prin scăderea capacităţii reticulului endoplasmatic de a forma lipoproteine solubile, deci eliminabile, aşa cum se întâmplă în ciroză, unde sistemul microzomial de ardere compensează deficienţa hepatocitului de a arde etanolul în sistemul ADH.

Sistemul catalază-peroxidază (xantinoxidază) ar intra în acţiune la alcoolemii mari. Oxidarea alcoolului prin acest sistem depinde de disponibilitatea în H_2O_2 a ficatului. Catalazele hepatice şi plasmatice sunt în măsură să crească arderea etanolului, dar s-a dovedit că activitatea acestor enzime depinde de regimul alimentar, în special de cel proteic. Intervenţia sistemului catalază-peroxidază în oxidarea alcoolului presupune o pierdere însemnată de aminoacizi, având ca efect între altele afectarea neoglicogenezei. Unii autori consideră că această cale, prin catabolizarea acizilor nucleici, contribuie la hiperuricemie şi la denutriţia proteică, prezentă la alcoolici.[6]

IX.2. Acţiunea hepatică toxică a etanolului şi a metaboliţilor săi.

Prevalenţa bolilor hepatice alcoolice depinde de obiceiuri, religie, costul băuturilor alcoolice, posibilităţile de fabricaţie proprie, venit individual, dar şi de predispoziţia genetică (incidenţa cirozei la necropsiile alcoolicilor este de 10-15%). Boala se dezvoltă după o medie a consumului de 160 g/zi timp de 8 ani. Consumul zilnic este mai periculos decât cel intermitent.

Comparativ cu bărbaţii, datorită unui spaţiu de distribuţie mai mic, femeile realizează alcoolemii mai mari după o doză standard, ele dezvoltând mai uşor leziuni hepatice alcoolice, care-şi continuă evoluţia chiar dacă se întrerupe consumul. Alcooldehidrogenaza din mucoasa gastrică la femei este mai redusă, influenţând astfel metabolismul alcoolului. A fost incriminată o diferenţă genetică în farmacocinetica alcoolului la femei pentru explicarea vulnerabilităţii acestora la efectele toxice ale alcoolului. Rezultatele experimentelor pe animale sugerează că femelele au rate mai înalte de metabolizare a etanolului decât masculii, ca urmare a diferenţelor hormonale. În crearea diferenţelor metabolismului alcoolului la cele două sexe mai sunt incriminate compoziţia corpului, factorii genetici, ADH gastrice şi hepatice, absorbţia gastrică.[21, 24, 61]

S-au observat anumiţi markeri genetici, ce justifică susceptibilitatea anumitor persoane de a dezvolta leziuni hepatice cronice alcoolice. Rata de eliminare a alcoolului la

Scanned with OKEN Scanner

diverşi indivizi poate fi diferită, unii catabolizându-l până la mai bine de 3 ori decât alţii. Aceste aspecte sunt consecinţa unui polimorfism genetic, care include sistemele MEOS şi ADH. S-au identificat 2 loci pentru ADH, diferenţele individuale explicând ratele diferite de oxidare a alcoolului şi de generare a acetaldehidei. Variaţiile moştenite ale ADH şi ALDH, enzimele principale ale metabolizării alcoolului, au fost implicate în determinarea susceptibilităţii la alcoolism şi la injuriile organice produse de alcool. Studii genotipice au relevat creşterea alelei ADH3 la bolnavii cu ciroză alcoolică. ADH hepatică şi ALDH sunt polimorfe la nivelul locilor ADH2, ADH3, ALDH2 la oameni. Variaţiile genetice ale acestor enzime pot influenţa obiceiul de a bea şi riscul dezvoltării alcoolismului. La 50% din orientali este prezentă o ALDH mitocondrială mutantă (ALDH 2*2) care este inactivă, astfel încât acetaldehida se acumulează şi produce o înroşire caracteristică a feţei, care prin efectul neplăcut, determină evitarea consumului de alcool, fiind deci un factor benefic.[13, 21, 24, 55, 56, 57]

Un alt exemplu este cel al genelor care codifică enzimele implicate în metabolismul alcoolului prin MEOS. Citocromul P450 2E1 (CYP2E1) metabolizează alcoolul în acetaldehidă şi radical hidroxietil şi este inductibil prin alcool. A fost identificată o alelă mutantă Rsa I a genei CYP2E1 (denumită c2) cu activitate transcripţională mai mare, niveluri mai mari de proteine şi activitate mai mare comparativ cu alela sălbatică (c1). Pacienţii purtători ai alelei Rsa I c2 a genei CYP2E1 pot avea risc crescut de a dezvolta o hepatopatie alcoolică dacă fac abuz de alcool.[51]

S-au menţionat în literatură şi asocieri ale bolilor hepatice alcoolice cu anumite tipuri HLA. Nu în ultimul rând trebuie amintit rolul alimentaţiei alcoolicilor cronici, care au în general deficienţe în alimente esenţiale, în special cele care conţin colină. Malnutriţia şi hepatotoxicitatea alcoolului acţionează sinergic. Totuşi, diversele manipulări dietetice nu scad toxicitatea directă a alcoolului.[21]

Toxicitatea severă, manifestată prin comă, survine la concentraţii ale alcoolului în sânge mai scăzute la adolescenţi decât la adulţi, iar riscul mai mare pentru hipoglicemie este la copii sub 5 ani.[32]

IX.2.1. Consecinţele consumului de alcool etilic la nivel hepatic

Alcoolul nu poate fi depozitat, el fiind obligatoriu oxidat predominant în ficat, un individ sănătos putând metaboliza 160-180 g/zi. Coeficientul de etiloxidare (***factorul Widmark***), adică rata dispariţiei alcoolului din sânge, este constant pentru aceeaşi persoană. Traumatismul craniocerebral însoţit de comă, întârzie absorbţia şi încetineşte oxidarea, ceea ce determină o alcoolemie mai mare decât cea obişnuită, la aceeaşi cantitate de alcool consumată. Capacitatea de oxidare a alcoolului creşte cu vârsta. [14]
Iniţial alcoolul este convertit în citosol în acetaldehidă prin acţiunea ADH. Acetaldehida în citosol şi mitocondrie produce deteriorări, care ajung la lezarea membranei şi necroză celulară.

Acetaldehida este convertită prin acetil-CoA, având drept cofactor ALDH, în acetat, care poate fi oxidat în CO_2 şi apă, sau convertit în acid citric şi alţi compuşi, între care şi acizi graşi. NAD este cofactor şi acceptor de hidrogen când alcoolul este convertit în acetaldehidă, cu ajutorul acetil-CoA. NADH generat trece în mitocondrie şi schimbă raportul NADH/NAD şi potenţialul redox al ficatului. Hidrogenul generat înlocuieşte acizii graşi ca şi combustibil, determinând acumularea de trigliceride şi apariţia ficatului

Scanned with OKEN Scanner

gras. Schimbarea potenţialului redox al ficatului inhibă sinteza proteică şi creşterea peroxidării lipidice.

ADH gastrică este redusă la alcoolicii cronici datorită atrofiei gastrice a alcoolicului. Activitatea ciclului acidului citric este redusă, ea fiind responsabilă de scăderea oxidării acizilor graşi. Sinteza lipoproteinelor este crescută de alcool. NADH poate servi ca transportor de oxigen pentru conversia piruvatului în lactat, nivelul sanguin al acidului lactic şi acidului uric crescând după consumul de alcool, hipoglicemia şi crizele de gută putând fi astfel explicate.

Alcoolul mai este metabolizat prin intermediul sistemului MEOS şi P450 2E1, la nivelul cărora are o acţiune stimulantă. Deoarece sistemul microzomal P450 este implicat în metabolizarea unor medicamente şi carcinogene, alcoolul creşte toxicitatea drogurilor şi riscul carcinogen.[21]

IX.2.2. Mecanismul leziunilor hepatice. Relaţiile între etanol şi metaboliţii săi

Alcoolul produce încărcarea grasă a ficatului, fapt dovedit experimental la animale, dar şi pe voluntari. După 300-600 ml alcool 86%, administrat 8-10 zile, se constată pe biopsiile hepatice o încărcare grasă semnificativă a hepatocitelor şi modificări la microscopia electronică.[21]

IX.2.2.1. Rolul acetaldehidei în toxicitatea hepatică a etanolului

Acetaldehida generată atât prin ADH cât şi prin sistemul MEOS este crescută în sângele alcoolicilor cronici, iar toxicitatea ei este responsabilă de multe din caracterele hepatitei acute alcoolice. Acetaldehida este extrem de reactivă şi toxică, prin legarea de fosfolipide, aminoacizi şi grupele sulfhidril, alterează membranele plasmatice prin depolimerizarea proteinelor şi modificarea antigenelor de suprafaţă, favorizează peroxidarea lipidelor şi se leagă de tubulină, afectând microtubulii citoscheletului (tabel IX.1). Reacţionează cu serotonina, dopamina şi noradrenalina, formând compuşi activi farmacologic. Acetaldehida este implicată în anumite efecte toxice ale etanolului fie indirect, contribuind la dezordinile metabolice ce rezultă din metabolizarea etanolului, fie direct, reacţionând cu constituienţii celulari.[21, 67]

Tabel IX.1. Mecanismul toxicităţii acetaldehidei (după [21, 23])

Efectele hepatotoxice posibile ale acetaldehidei	Reducerea nivelului hepatic de GSH, favorizând peroxidarea lipidelor.
	Promovarea peroxidării lipidice.
	Rigidizarea membranelor plasmatice.
	Interferenţe cu lanţul mitocondrial de transport al electronilor.
	Inhibarea procesului de respiraţie la nivel mitocondrial.
	Alterarea metabolismului vitaminei B6.
	Inhibă repararea nucleară.
	Interferenţe cu funcţiile sistemului microtubular (endo- şi exocitoza).
	Formarea de complexe cu proteinele.
	Activarea complementului.
	Stimulează formarea de superoxizi de neutrofile.
	Creşte sinteza de colagen.

Scanned with OKEN Scanner

Majoritatea acetaldehidei generată în timpul metabolizării alcoolului se leagă strâns de moleculele endogene: hemoglobină, aminoacizi, anumite fosfolipide. Acetaldehida liberă trece bariera hematoencefalică.[30]

Toxicitatea acetaldehidei se exercită în particular la nivelul hepatocitului dar şi la nivelul altor ţesuturi, într-un grad mai redus. Sunt implicate mai multe mecanisme, cum ar fi lipoperoxidarea şi formarea derivaţilor stabili proteine-acetaldehidă.

Capacitatea acetaldehidei de a provoca o lipoperoxidare în ficat a fost demonstrată de Müller şi Sies. Lipoperoxidarea provoacă alterarea structurii membranelor celulare şi subcelulare.[67] Promovarea peroxidării lipidelor, prin interacţiuni cu cisteina, glutationul, vitamina E şi fierul, este favorizată de următoarele fenomene fiziopatologice:

- acumularea excesivă de acetaldehidă, ca urmare a dezechilibrului între producţia şi degradarea acesteia;
- producţia crescută de radicali liberi de oxigen;
- depleţia de glutation prin cuplarea sa cu acetaldehida.[23]

Diminuarea concentraţiei celulare de glutation mai poate fi rezultatul unui deficit de sinteză sau al unui catabolism exagerat. Glutationul sau derivaţii săi sulfhidril pot forma cu acetaldehida tioacetali, permiţând eliminarea acetaldehidei generată de metabolizarea alcoolului. Metionina inhibă efectele acetaldehidei asupra concentraţiei hepatocitare de glutation.

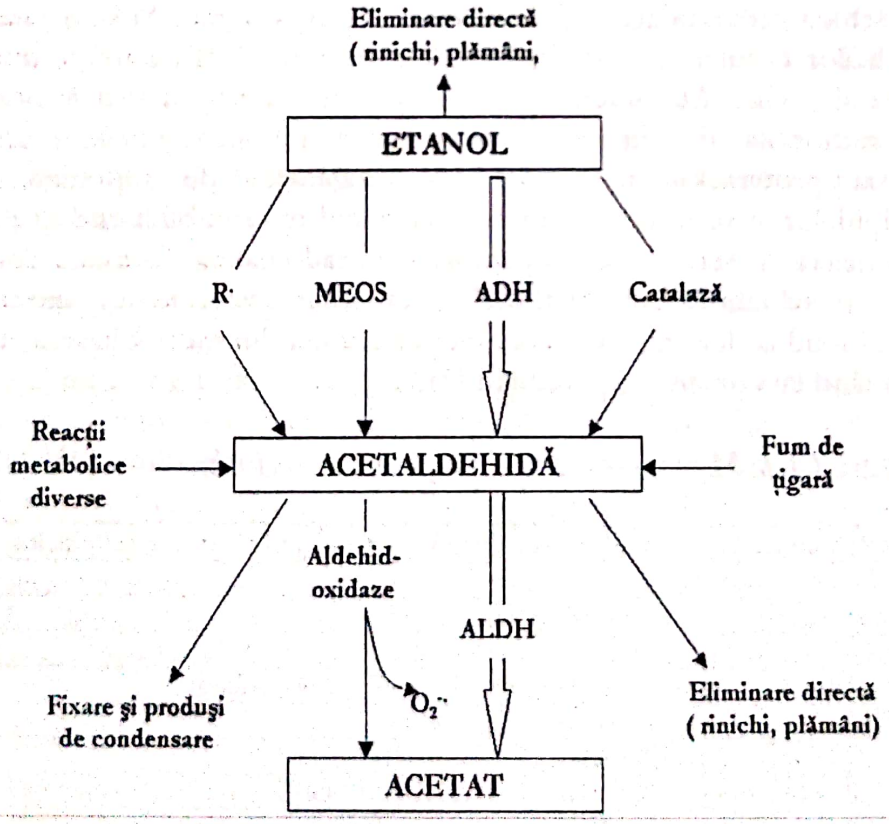


Fig. IX.2. Metabolismul etanolului şi acetaldehidei (după [30, 67])

Scanned with OKEN Scanner

Lipoperoxidarea induce formarea malondialdehidei care este un inhibitor al ALDH mitocondriale. Lipoperoxidarea contribuie şi la creşterea nivelului de acetaldehidă. Pe de altă parte, susceptibilitatea mitocondriilor la efectele acetaldehidei va fi crescută în timpul intoxicaţiei cronice cu alcool. Se va crea astfel un cerc vicios: creşterea hepatică a acetaldehidei va inhiba funcţiile mitocondriale inclusiv capacitatea mitocondriilor de a oxida acetaldehida, ceea ce va avea ca rezultat o creştere suplimentară a acetaldehidei.[67]

Acetaldehida poate reacţiona cu un mare număr de molecule biologice care posedă grupări -NH_2 sau -SH libere, cum sunt cele ale aminoacizilor constituienţi ai proteinelor. Consumul acut sau cronic de alcool creează în ficat un mediu favorabil formării legăturilor covalente între proteine şi acetaldehidă. Aceste elemente proteice sunt reprezentate de proteine microzomale, enzime, ducând la perturbarea activităţii acestora, inclusiv perturbarea reparării nucleoproteinelor, macromoleculelor, cum este colagenul, proteinele circulante (albumină, hemoglobină, lipoproteine), tubulina din microtubuli.[23, 67, 55]

Diminuarea concentraţiei de glutation observată în cursul intoxicaţiei alcoolice va facilita formarea acestor compuşi de adiţie proteină-acetaldehidă.

Formarea compuşilor stabili între lanţurile α ale tubulinei şi acetaldehidă, ar putea fi la originea unui defect de polimerizare al tubulinei, proteină larg răspândită în citoplasma celulelor.

Legarea acetaldehidei de proteinele membranare va induce formarea de autoanticorpi şi va antrena efecte citotoxice. Anticorpii apar la majoritatea indivizilor alcool-dependenţi, dar mai ales la cei cu hepatită alcoolică. Aceşti anticorpi, pot reprezenta o componentă imunologică în cadrul injuriei hepatice la alcoolici. Legătura acetaldehidei cu ADN-ul celular va favoriza mutaţiile.[23, 67]

IX.2.2.2. Schimbări în potenţialul redox intracelular

Creşterea marcată a raportului NADH/NAD în hepatocite prin produsele active ale oxidării şi alcoolului are consecinţe metabolice importante. Raportul redox lactat/piruvat este foarte crescut, determinând acidoza lactică, ce se adaugă cetozei, împreună scăzând excreţia uraţilor, cu apariţia gutei (fig.IX.5). Modificarea potenţialului redox este implicată şi în patogeneza ficatului gras, în formarea de colagen, alterarea metabolismului steroizilor şi gluconeogenezei.[21]

Concentraţia crescută de NADH în ficat duce la următoarele tulburări:

1. modificarea echilibrului unor enzime oxido-reductive NAD^+- dependente, cu apariţia unor metaboliţi reduşi, favorizându-se astfel producţia de lactat, α–glicerolfosfat, maleat (din piruvat), dihidroxi-acetonfosfat şi oxaloacetat;
2. inhibarea altor căi NAD^+- dependente din mitocondrie, cum ar fi: ciclul acizilor tricarboxilici, oxidarea aminoacizilor şi oxidarea lipidelor; aceste tulburări au drept consecinţă apariţia unor niveluri intrahepatice crescute de glicerol-3-fosfat şi acizi graşi; consecutiv este favorizată sinteza de trigliceride.

Acumularea lipidelor pe parcursul consumului cronic de alcool nu continuă la nesfârşit, deoarece modificările stării redox în ficat se atenuează pe parcurs, probabil prin metabolizarea unei fracţiuni tot mai mari de alcool pe calea CYP2E1, care utilizează mai mult decât generează echivalenţi reducători.[23]

Scanned with OKEN Scanner

Mitocondriile se balonizează, apărând criste anormale, probabil datorită acetaldehidei. Funcţional, oxidarea acizilor graşi şi acetaldehidei sunt scăzute datorită reducerii activităţii oxidazice a citocromilor, a capacităţii respiratorii şi a fosforilării oxidative.[21]

IX.2.2.3. Retenţia de proteine şi apă în hepatocite

Acetaldehida legând tubulina, împiedică astfel microtubulii să secrete proteinele. Acizii graşi leagă proteinele, justificând bogăţia proteică a citosolilor. Apa este reţinută proporţional cu proteinele, rezultând mărirea hepatocitelor, cauza majoră a hepatomegaliei la alcoolici.[21, 56]

Balonizarea hepatocitelor este realizată prin: acumularea lipidelor; inducerea proteinelor microzomale şi a proteinelor citosolice ce leagă acizii graşi; retenţia apei şi a proteinelor secretorii, cum sunt transferina şi albuminele. Hepatocitele balonizate nu funcţionează normal, astfel că umflarea lor, prin acţiunea forţelor osmotice are următoarele consecinţe:

- creşteri ale concentraţiilor intracelulare de calciu, inozitol-trifosfat şi cAMP, fiind astfel compromis transportul intracelular al proteinelor şi organitelor;
- afectarea gradientului periportal-perivenular al tensiunii oxigenului, în sensul scăderii tensiunii oxigenului în zona perivenulară;
- compromiterea ulterioară a fluxului sanguin sinusoidal şi oxigenării hepatocitelor din zona perivenulară, efect care poate fi amplificat şi de modificarea nevoilor hepatice de oxigen, în sensul creşterii acestora, datorită existenţei unei stări hipermetabolice, ca urmare a depleţiei de glicogen şi a ratei reduse a glicolizei;
- creşterea consumului de oxigen cuplată cu scăderea fluxului sanguin la nivelul zonei perivenulare, ce ar putea explica necroza şi fibroza perivenulară observată la cei cu hepatită alcoolică; consumul crescut de oxigen persistă 10-14 zile după întreruperea consumului de alcool, agravând probabil hepatita alcoolică în primele zile ale spitalizării;
- consumul hepatocitar de oxigen ar fi afectat ca urmare a disfuncţiilor mitocondriale.[23]

IX.2.2.4. Statusul hipermetabolic

Din consumul cronic de alcool rezultă un consum crescut de oxigen, produs de reoxidarea exagerată a NADH. Creşterea necesităţilor hepatice de oxigen rezultă din gradientul exagerat al acestuia pe toată lungimea sinusoidului, încât zona a III-a este cea mai vulnerabilă pentru necroză, fiind cea mai hipoxică.

Afectarea hepatică precoce indusă de alcool este datorată unor leziuni de reperfuzie oxigen-dependente ce implică atât hipoxia secundară hipermetabolismului cât şi microcirculaţia deteriorată cu formare consecutivă de radicali liberi ai oxigenului. Experimental s-a demonstrat celulele Kupffer (în culturi) produc mediatori care stimulează absorbţia oxigenului în celulele parenchimatoase.[21, 62]

Scanned with OKEN Scanner

IX.2.2.5. Stresul oxidativ hepatic în patogeneza hepatopatiilor etanolice

Consumul cronic de etanol induce creşterea ratei de generare a radicalilor liberi de oxigen (RLO) şi o consecutivă peroxidare lipidică. Un factor agravant îl constituie fierul hepatic, care este crescut în alcoolism şi care poate cataliza formarea radicalilor hidroxil din superoxid şi peroxid. Deşi fierul legat de feritină nu participă la aceste reacţii, el poate fi eliberat de pe feritină la un pH mic, aşa cum este pH-ul în condiţii de hipoxie, sau de către un anion superoxid.

Alcoolul poate produce stresul oxidant asupra ficatului, prin diverse mecanisme. Aceste mecanisme sunt:

- inducerea peroxidării lipidice de către acetaldehida rezultată din metabolizarea alcoolului, prin oxidarea la acetat sub acţiunea xantin-oxidazei; în mod normal, superoxidul rezultat din această reacţie este inactivat de GSH, dar în acest caz acetaldehida se leagă de GSH sau cisteină, determinând creşterea secundară a lipoperoxidării;
- metabolizarea etanolului pe calea MEOS produce acetaldehidă potenţial hepatotoxică, creşte consumul de oxigen, cu hipoxie secundară, ce determină hepatotoxicitatea perivenulară selectivă a alcoolului şi activează compuşi hepatotoxici endogeni sau exogeni;
- apariţia echivalenţilor reducători pentru procesul iniţial de reducere;
- inducerea sistemelor enzimatice care pot genera radicali de oxigen (reductaza-citocrom NADH-dependent, CYP2E1);
- leziuni mitocondriale produse de alcool, cu scăderea capacităţii de oxidare a diverse substraturi de către enzimele mitocondriale, fapt produs printr-un bloc în transferul electronilor la nivelul lanţului respirator în partea lui proximală şi asupra etapelor ulterioare;
- creşterea generării de RLO din neutrofilele activate consecutiv alterărilor imune;
- inducerea proteinelor microzomale transportoare de electroni de către etanol;
- asigurarea de substrate pentru xantin-oxidază;
- efectuarea unor fisuri în sistemul de transfer de electroni;
- dieta deficitară în seleniu (cofactor GPX), zinc (cofactor SOD) şi vitamina E. [23, 49]

Dozele mari acute de alcool duc la diminuarea GSH la 25-50%, prin stimularea efluxului în sinusoide, în timp ce administrarea cronică de alcool nu modifică nivelul GSH dar măreşte turnover-ul acestei peptide. Concentraţia GSH poate fi diminuată în condiţii normale în hepatocitele perivenulare, unde CYP2E1, enzimă alcool-indusă, este mai activă. În această regiune, leziunile alcool-induse sunt mai pronunţate deoarece se generează cantităţi crescute de radicali liberi şi sunt reduse nivelurile celulare de α–tocoferol şi seleniu (cofactor GPX), determinând alterarea abilităţii celulei de a "mătura" radicalii de oxigen.[23] Malondialdehida, produs secundar al lipoperoxidării, poate fi folosită ca indicator al consumului de etanol la pacienţii cu funcţie hepatică normală şi la cei cu afectare hepatică cirogenă sau nu. Nivelul MDA este corelat atât cu timpul de protrombină cât şi cu nivelul etanolului sanguin.[35, 49]

Scanned with OKEN Scanner

IX.2.2.6. Efectele etanolului asupra membranelor celulare

A. Efectele etanolului asupra proprietăţilor lipidelor de membrană

Etanolul acţionează la nivelul dublului strat lipidic prin producerea unor perturbări la nivelul zonei hidrofobe a acestuia. Ca urmare sunt afectate funcţional toate celelalte componente ale mozaicului membranar: proteinele cu rol enzimatic, transportorii sau canalele ionice, precum şi receptorii celulari. Sunt posibile şi modificări ale proteinelor ca urmare a efectului direct al etanolului.

Alterarea proprietăţilor membranei poate fi în parte responsabilă de toleranţa şi toleranţa încrucişată dezvoltate în timpul administrării cronice de etanol. Etanolul induce nu numai alterări ale proprietăţilor biofizice membranare, dar şi efecte structurale, modificând activitatea unor enzime care controlează procese membranare importante.[54]

B. Modificări ale compoziţiei lipidelor membranare

Modificările conţinutului membranar în acizi graşi au fost mai clar demonstrate în ţesuturi extraneuronale, îndeosebi la nivelul membranelor hepatocitelor. În cazul unei doze acute de alcool etilic au fost detectate, chiar după 6 ore, modificări ale conţinutului în acizi graşi în mitocondrii şi microzomi.

Printre alte implicaţii ale fixării moleculelor de etanol la nivelul biomembranelor, se pot menţiona:

- alterarea difuziunii membranare a unor substanţe lipofile, cu reducerea absorbţiei vitaminelor liposolubile;
- alterarea membranară cu favorizarea pătrunderii în celulă a substanţelor carcinogene, de unde incidenţa mai mare a tumorilor maligne la alcoolici;
- creşterea riscului cardiovascular prin variaţiile transferului de colesterol între membranele celulare şi lipoproteinele serice. [3, 53, 54]

IX.2.2.7. Modificări imunologice hepatice

Pentru explicarea situaţiilor în care se întrerupe consumul de alcool iar boala hepatică evoluează, s-au incriminat mecanisme imunologice. Hepatitele cronice active apar rar după consumul cronic de alcool. Dereglarea imunităţii mediate celular ale endotoxinelor în hepatita alcoolică acută reflectă o boală sistemică, în care apar autoanticorpi, care nu sunt organ-specifici, cum sunt anticorpii anti-ADN mono- şi dublu catenar, antinucleari (ANA) şi antilimfocitari.

Bolnavii cu hepatite alcoolice active au în ser anticorpi care reacţionează cu antigenele din membrana hepatocitelor de iepure alterată prin alcool, iar limfocitele lor circulante sunt direct citotoxice faţă de diferite structuri celulare, dar asta nu reflectă alterările hepatice, putând fi doar consecinţa alterărilor hepatice şi nu cauza lor.

Hialinul alcoolic Mallory poate fi un posibil neoantigen, dar studiile experimentale nu sunt foarte concludente. Acetaldehida formează complexe stabile cu proteinele, care pot stimula formarea de anticorpi.[21, 56]

Scanned with OKEN Scanner

IX.2.2.8. Fibroza

Mecanismul de producere a fibrozei în ciroza alcoolică nu este complet cunoscut. Fibroza este dată de transformarea celulelor Ito, depozitare de grăsimi în fibroblaşti şi miofibroblaşti. Dezvoltarea fibrozei în boala hepatică alcoolică se produce ca rezultat al dezechilibrului între factorii care în mod normal degradează matricea conjunctivă extracelulară şi cei care inhibă activarea acestora. Degradarea matricei se face de către metaloproteinaze cum sunt colagenaza, gelatinaza şi stromalizina. Ele sunt secretate sub formă inactivă de pro-metaloproteinaze, care sunt activate de activatorul plasminogenului tip urokinază şi inhibate de α 2–microglobuline şi un inhibitor tisular al metaloproteinazelor. [23]

Acidul lactic ce creşte fibrogeneza, poate fi implicat în unele cazuri de boală hepatică severă.[21]

Acetaldehida stimulează secreţia de către fibroblastele umane a proteinelor matriceale: colagen α 1 (I); colagen α 2 (II); colagen α 3 (III).

Apariţia colagenului în ciroza alcoolică pare condiţionată şi de hipoxia din zona a III-a şi creşterea presiunii intracelulare din hepatocitele balonizate.[23]

IX.2.2.9. Rolul citokinelor în patogenia bolii hepatice alcoolice

În cirozele hepatice avansate, endotoxinele apar frecvent în sângele periferic şi lichidul de ascită, originea fiind intestinală, deoarece detoxifierea în sistemul reticuloendotelial este compromisă, iar permeabilitatea mucoasei este crescută. Endotoxinele eliberează din citocromii celulelor non-parenchimatoase IL-1, IL-2 şi TNF, la alcoolicii cronici constatându-se creşterea concentraţiilor plasmatice ale acestora. Este posibil ca stimulul pentru producţia de citokine să fie simpla inducţie prin alcool sau lezarea hepatocitară produsă de acesta. Citokinele mediază multe din efectele biologice ale endotoxinelor.[21, 56]

Interleukina-8 (IL-8), o citokină produsă de multe celule, incluzând monocite, macrofage, celule Kupffer şi hepatocite, este crescută în boala hepatică alcoolică în special în hepatita alcoolică şi este strâns corelată cu nivelul injuriei hepatice. Nivelul IL-8 poate reflecta stadiul şi severitatea hepatopatiei alcoolice şi poate servi ca predictor al supravieţuirii la bolnavii cu hepatită alcoolică.[27, 29, 34]

O limfokină nou descoperită, fibrozina, influenţează fibrogeneza tisulară în fibroza hepatocitară indusă de alcool.[52]

IX.3. Influenţa etanolului asupra metabolismelor

Efectele catabolismului alcoolului asupra ciclului TCA determină o serie de perturbări în diferite sectoare metabolice.

IX.3.1. Influenţa asupra metabolismului hidraţilor de carbon.

Ingestia de alcool poate provoca fie o hiperglicemie, fie dimpotrivă o hipoglicemie. Efectul hiperglicemiant ar apărea când există suficient glicogen în ficat şi

Scanned with OKEN Scanner

este proporţional cu cantitatea de alcool ingerată. Efectul hiperglicemiant iniţial, atribuit unei acţiuni hormonale indirecte, este urmat de o scădere constantă a glicemiei, consecutivă perturbării sistemului redox hepatic.

Hipoglicemia indusă de alcool nu este o raritate, existând şi come mortale, mai ales la cei subnutriţi. Ingestia concomitentă de substanţe hipoglicemiante şi alcool determină aceleaşi simptome grave ca ingestia de disulfiram şi alcool.

Glicemia depinde de o serie de factori, în special de aportul exogen de glucide, de variaţiile de utilizare, iar în cazul alcoolului şi de efectul puternic asupra neoglicogenezei. Utilizarea extrahepatică a glucozei depinde şi de metabolismul muscular, astfel încât acetatul rezultat din oxidarea alcoolului pare a bloca competitiv utilizarea sa în travaliu. Efectul etanolului asupra neoglicogenezei este în funcţie de substratul avut la dispoziţie, întrucât ea poate avea la bază diferiţi precursori, în special lactatul. Acesta se transformă în glucoză prin oxidarea în piruvat şi mai departe prin carboxilare în oxalacetat. Acetil-CoA provenită din oxidarea alcoolului se combină cu oxalacetatul, ducând la creşterea citratului. Această reacţie precum şi consumul continuu de oxalacetat, de către citratul format prin sporirea cantităţii de NADH, nu determină totuşi scăderea oxalacetatului, care se regenerează permanent. Pe de altă parte, malatul din citoplasmă participă la generarea de piruvat necesar arderii alcoolului. Piruvatul la rândul său va genera lactat, reoxidând NADH format, în NAD. Pierderile în oxalacetat şi piruvat ale hepatocitului au repercursiuni asupra cantităţii de citrat. Krebs a constatat că în prezenţa lactatului ca substrat, alcoolul frânează neoglicogeneza în proporţie de 2/3, dar dacă se adaugă la medie piruvatul (sau alanina ca sursă de piruvat), inhibiţia dispare. Un nivel scăzut de oxalacetat blochează ciclul TCA. Scăderea oxalacetatului ca urmare a lipsei de piruvat împiedică deci neoglucogeneza.

Modificarea raportului lactat/piruvat pare să depindă de creşterea NADH. Faptul că raportul NAD/NADH se modifică iniţial în mitocondrii, ar explica de ce raportul lactat/piruvat e nemodificat în citosol, ca urmare a unui schimb permanent de lactat-piruvat între sânge şi celula hepatică. Creşterea NADH inhibă transformarea acidului lactic în acid piruvic, întrucât lactic-dehidrogenaza depinde de NAD. Influenţa reciprocă a reacţiilor de reducere a piruvatului în lactat şi oxidarea NADH în NAD este importantă în catabolismul alcoolului. [6]

La alcoolici, datorită excesului de NADH este blocată neoglucogeneza din acid lactic şi alanină, astfel explicându-se predispoziţia spre hipoglicemie, mai ales când depozitele de glicogen sunt epuizate.[17]

Oxidarea etanolului tinde să crească nivelul lactatului prin scăderea utilizării lui de către ficat. Hiperlactacidemia ce rezultă contribuie la apariţia unei acidoze şi reduce excreţia urinară de acid uric. Hiperlactacidemia, acidoza şi hiperuricemia ar explica atacul de gută, frecvent în alcoolism.[6]

Un alt precursor al glucozei este galactoza. Acumularea de NADH care apare în catabolismul etanolului, pare a sta la baza inhibării oxidării galactozei, alcoolul neinfluenţând eliminarea acesteia. Comparându-se nivelul eliminării galactozei, cu şi fără administrarea concomitentă de etanol şi ţinându-se seama de aspectul histologic al ficatului, s-a ajuns la concluzia că alcoolul nu inhibă oxidarea galactozei în cazul steatozei hepatice, aşa cum se întâmplă în cazul ficatului indemn.

Un alt precursor al glucozei este fructoza, care ar creşte oxidarea etanolului prin intermediul sistemului piruvat/lactat sau al gliceraldehidei, care ar creşte viteza primei

Scanned with OKEN Scanner

etape de oxidare (fructoza se metabolizează în gliceraldehidă). Alcoolul accelerează transformarea fructozei în glucoză. În cursul acestor transformări se formează sorbitol, care încetineşte oxidarea etanolului. La rândul său, sorbitolul se oxidează în fructoză:

sorbitol + NAD ⇔ fructoză + NADH.

Alcoolul, prin modificarea potenţialului redox, scade eliminarea sorbitolului, iar modificarea raportului NAD/NADH, deplasează echilibrul sorbitol/fructoză, prin creşterea sorbitolului. Echivalenţii reduşi ce rezultă din metabolismul fructozei explică creşterea coeficientului de etiloxidare cu 30-60 %. Alcoolemia scade în prezenţa fructozei, astfel, cu 100 g de fructoză, nivelul maxim atins de alcoolemie este de 0,38 g‰, de 0,57 g‰ cu ingestia a numai 20 g fructoză şi de 0,67 g‰ doar prin ingestia alcoolului.[6]

Metabolismul glucidic este influenţat şi de metaboliţii alcoolului, în special acetaldehida. Acetaldehida în perfuzie (acetaldehidemie 100 μ M) stimulează la şobolan glicogenoliza. Acest fenomen nu s-ar datora unei eliberări de catecolamine, ci mai ales intervenţiei glucagonului.

In vitro, acetaldehida (0,2 mM) inhibă gluconeogeneza plecând de la glicerol, de la xilitol şi de la sorbitol în hepatocitele izolate de şobolan. Această inhibiţie ar fi consecinţa diminuării raportului NAD/NADH, datorită oxidării acetaldehidei.[67]

Metabolismul glucidic este afectat şi în condiţiile etilismului cronic. Cel mai frecvent se constată apariţia hipoglicemiei, deşi în unele situaţii valorile glicemiei pot fi crescute peste normal. Pot apare de asemenea perturbări în metabolismul galactozei, fructozei şi sorbitolului. Hipoglicemia se instalează prin blocarea gluconeogenezei (NADH în exces blochează formarea piruvatului din lactat). Acestui mecanism i se asociază depleţia de glicogen şi instalarea unei disfuncţii a sistemului nervos vegetativ (fig. IX.3, IX.5).

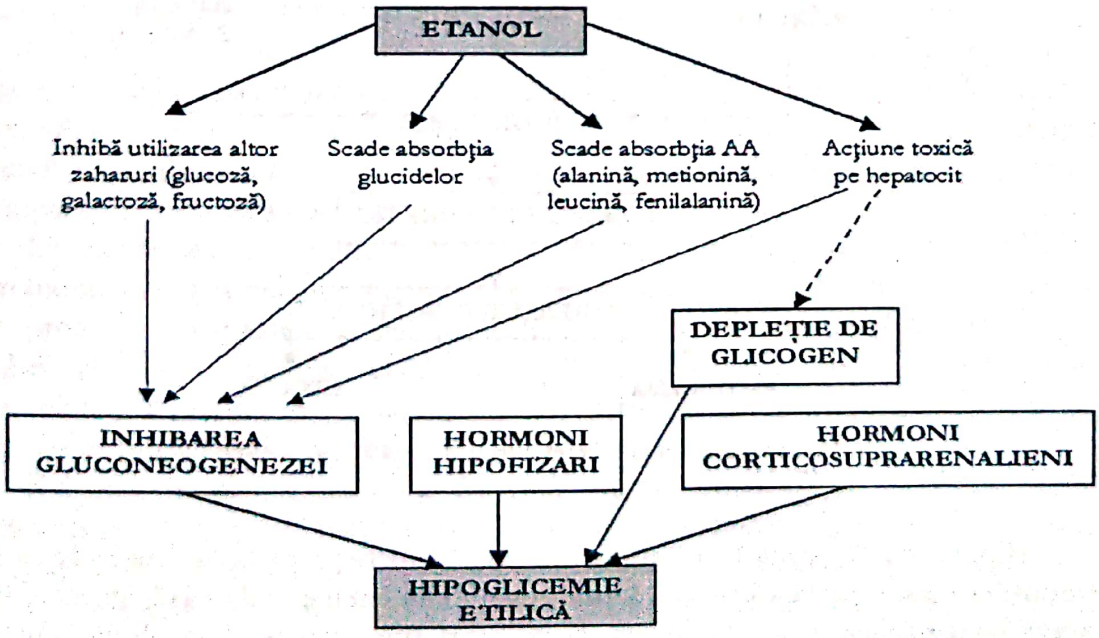


Fig.IX.3. Mecanisme implicate în hipoglicemia indusă de etanol.

Scanned with OKEN Scanner

Hiperglicemia postalcoolică apare ca urmare a stimulării de către etanol a eliberării hormonilor hiperglicemianţi (hormonul de creştere, catecolaminele, glucocorticoizii şi glucagon). În unele cazuri, se constată cu timpul o alterare a toleranţei la glucoză secundară hiperlipemiei alcoolice (scade captarea glucozei sanguine) şi pancreatitei etilice. Creşterea raportului NADH/NAD determină totodată inhibarea metabolismului galactozei şi transformarea sorbitolului în fructoză.[47, 46]

Activarea axei hipotalamo-pituitar-adrenală (HPA) de către consumul cronic de alcool şi în timpul sevrajului poate contribui la apariţia unui număr de tulburări fiziopatologice observate la etanolicii cronici, incluzând printre altele, dezordinile metabolismului carbohidraţilor.[1]

Evidenţierea statusului hipoglicemic în ciroza hepatică indiferent de etiologie, antrenează probleme complexe de interpretare a mecanismului patogenic: hipoglicemia este rezultatul depleţiei depozitelor de glicogen, glucagonul nemaiavând substratul fiziologic asupra căruia să acţioneze sau hipoglicemia este consecinţa unei rezistenţe hepatice la glucagon, acesta fiind crescut în boala hepatică cronică (fig.IX.4, IX.5).

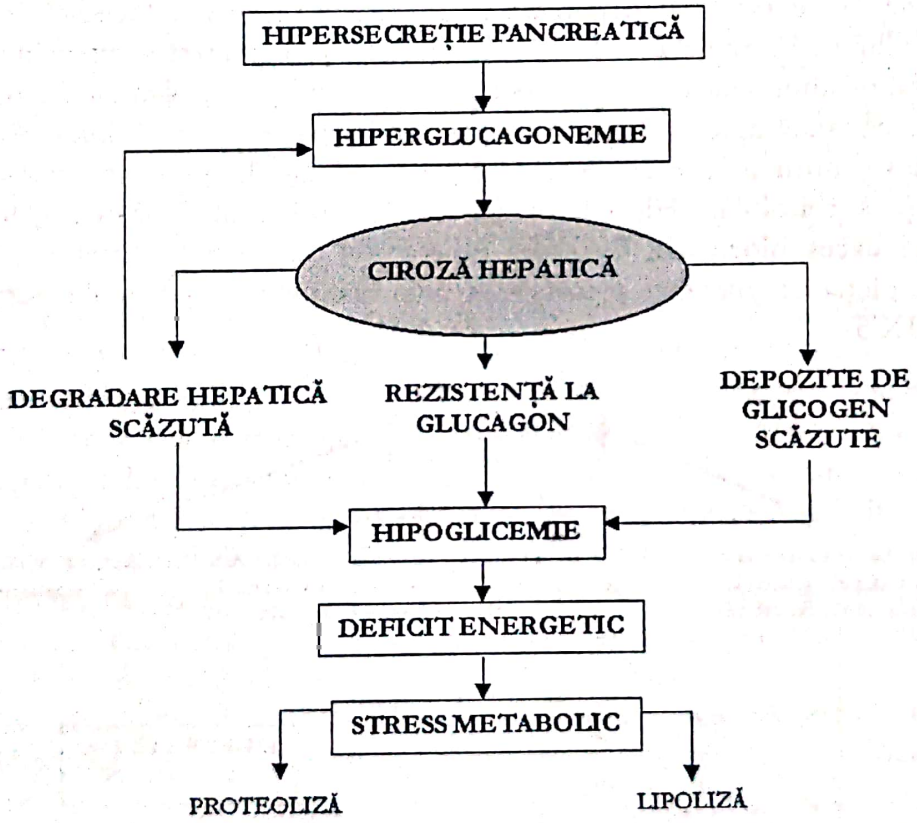


Fig.IX.4. Statusul metabolic în ciroza hepatică compensată [17]

Hipoglicemia cronică în ciroza hepatică poate explica o serie de tulburări neuropsihice din această afecţiune. Lipsa substratului energetic de bază, glucoza, supune rezerva hepatocitară şi aşa diminuată, la un efort suplimentar, de a obţine glucoză fie prin procesele de glicogenoliză (când mai există depozite de glicogen), fie prin intervenţia proceselor de neoglucogeneză. În cirozele alcoolice, bagajul enzimatic

Scanned with OKEN Scanner

necesar obţinerii de glucoză din precursori neglucidici este afectat, deci şi capacitatea ficatului de a răspunde la hipoglicemie este precară.[17]

IX.3.2. Influenţa asupra metabolismului lipidic.

Încărcarea grasă hepatică în etilismul cronic este bine cunoscută. Acetaldehida ar fi un precursor mai important pentru sinteza acizilor graşi şi a colesterolului, decât acetatul, după unele cercetări, opinie rezultând din constatarea că după administrarea de alcool, acizii graşi cresc de trei ori mai mult decât după administrarea de acetat. 14% din alcoolul ingerat "se fixează" prin trecere în lipide, această cantitate eliminându-se din organism după aproximativ 15 zile.

Pe de altă parte, acumularea de alcool fixat (colesterol şi acizi graşi) după ingestia regulată de alcool etilic, ar putea sta la baza degenerescenţei grase hepatice, aspect neobservat însă în cazul administrării zilnice a unor droguri, al căror metabolism trece prin stadiul de acetat.

Creşterea sintezei de acizi graşi hepatici în prezenţa alcoolemiei se explică prin creşterea NADH, ce determină creşterea acidului β–hidroxibutiric şi a α–glicerofosfatului, principalul factor ce controlează esterificarea acizilor graşi liberi în ficat; creşterea trigliceridelor, paralel cu nivelul α–glicerofosfatului, este deci un rezultat al ingestiei de alcool.

Creşterea sintezei trigliceridelor ar putea explica scăderea nivelului plasmatic al AGL, observat după ingestia de alcool. Scăderea nivelului AGL plasmatici s-ar datora creşterii acetatului ce rezultă din combustia alcoolului.

Producerea steatozei hepatice etilice rezultă din creşterea acetil-CoA, care inhibă competitiv oxidarea acizilor graşi, de altfel o sursă normală de energie a ficatului. După alţi autori, ficatul gras etilic rezultă din transferul lipidelor din ţesutul gras în ficat, alcoolul executând un efect farmacologic direct asupra lipolizei ţesutului gras.

Creşterea acumulării de lipide în ficat după consumul de alcool este pusă şi pe seama alimentaţiei. Diminuarea de către alcool a oxidării hepatice a acizilor graşi are repercursiuni importante şi prelungite asupra acumulării lipidelor. Ingestia permanentă de alcool creşte formarea lipoproteinelor hepatice, a căror eliberare în circulaţie ar sta la baza hiperlipemiei după alcoolemii mari.[5, 6]

Lipoproteinele cu densitate joasă (LDL) la alcoolicii cronici au o mai mare electromobilitate ca la nebăutori şi reacţionează cu anticorpii care recunosc compuşii de adiţie proteine - acetaldehidă sau proteinele modificate oxidativ. Creşterea LDL la alcoolici alterează funcţiile biologice, inducând secreţia apo-E şi acumularea colesterolului de către macrofagele murine. Efectele alcoolului asupra LDL sunt reversibile în caz de abstinenţă.[36]

Etilismul cronic se asociază frecvent cu un dezechilibru alimentar. Carenţa alimentaţiei are în sine un efect hiperlipemiant, prin mobilizarea grăsimilor din depozit. Consumul de alcool în condiţii de post prelungit va avea efecte grave prin:

- prelungirea alcoolemiei prin scăderea coeficientului de etiloxidare;
- creşterea corpilor cetonici prin utilizarea grăsimilor din depozit.

La aceste tulburări se adaugă tulburările de absorbţie consecutive gastritei etilice şi disfuncţiei pancreasului exocrin.

Scanned with OKEN Scanner

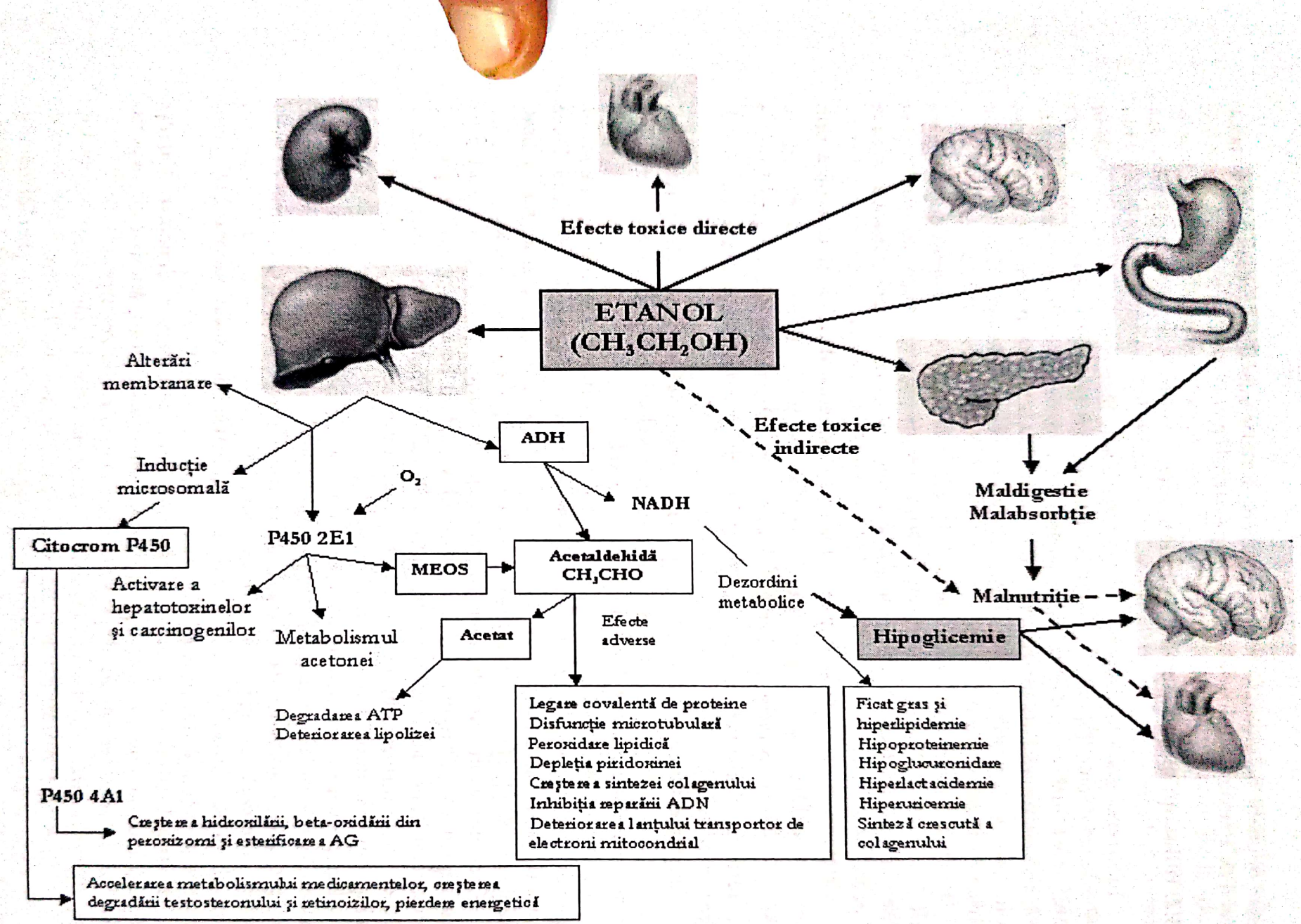


Fig.IX.5. Efectele etanolului asupra diverselor organe. Dezordinile toxice şi metabolice cauzate de abuzul de alcool.

Scanned with OKEN Scanner

Un fenomen asociat hiperlipemiei etilice este hipoglicemia, care este urmarea în special a inhibării neoglicogenezei.

Alcoolul scade atât absorbţia glucidelor cât şi a aminoacizilor (alanina şi metionina, leucina şi fenilalanina) care intervin în neoglicogeneză, inhibarea neoglicogenezei ţinând şi de inhibarea utilizării celorlalte zaharuri (glucoză, galactoză, fructoză). Acţiunea toxică pe care o are etanolul asupra celulei hepatice este una din cauzele inhibării neoglicogenezei, mitocondriile urmând să oxideze cu prevalenţă echivalenţii reduşi rezultaţi din catabolismul etanolului. De asemenea în producerea hipoglicemiei etilice intervin şi hormonii hipofizari şi ai corticosuprarenalei. Un consum mare de alcool după post prelungit poate genera o comă hipoglicemică, cetonemie şi cetonurie, prin inhibarea oxidării acizilor graşi datorită tulburărilor ciclului acidului citric, a capacităţii redox a ficatului şi a activităţilor mitocondriale.[6]

Experimental, administrarea repetată de acetaldehidă la şobolan creşte nivelul trigliceridelor hepatice; pe de altă parte inhibă, la o concentraţie de 0,2mM oxidarea acizilor graşi la şobolani intoxicaţi cronic cu alcool. Aceste efecte ar fi rezultatul unei competiţii între ALDH şi dehidrogenazele ciclului Krebs pentru NAD mitocondrial. Pot rezulta de asemeni şi din interacţiunea acetaldehidei cu grupările SH ale coenzimei A, blocându-i proprietăţile sale de transacetilare. Unii autori au descris o diminuare a nivelului de coenzimă A în mitocondriile de şobolan la doze de acetaldehidă de 0,12mM.[67]

IX.4. Hipoglicemia în intoxicaţia acută şi cronică cu alcool etilic

Alcoolismul este una din cele mai frecvente cauze de hipoglicemie. Aceasta datorită frecvenţei mari a consumului de alcool şi a posibilităţii de apariţie a hipoglicemiei nu numai la consumatorii cronici de alcool, dar şi la cei ocazionali.

Spre deosebire de alcoolismul acut, care poate fi accidental şi ocazional, alcoolismul cronic se caracterizează prin pierderea controlului faţă de ingestia de alcool, exprimată prin incapacitatea de a rezista tentaţiei de a bea, existenţa şi desfăşurarea activităţii persoanei implicate depinzând direct de consumul de alcool. Se consideră în prezent că marea majoritate a alcoolicilor cronici au o bază genetică exprimată printr-o tulburare de reglare centrală.

IX.4.1.Mecanismul hipoglicemiei alcoolice

În intoxicaţia acută cu etanol, alcool-dehidrogenaza este saturată la o concentraţie de etanol de 46 mg/dl plasmă. Ritmul oxidării etanolului de 10 g etanol/oră, pentru un adult de 70 kg, este constant cât timp concentraţia lui plasmatică se află la/sau peste această limită. Ritmul metabolic menţionat nu este decis de activitatea enzimelor implicate, ci de ritmul de transformare a NADH în NAD (reoxidarea NADH format în cursul oxidării etanolului). Dintre intermediarii metabolici care pot accepta H^+ de la NADH în vederea regenerării NAD, piruvatul ocupă un loc important:

$$\text{piruvat} + \text{NADH} \rightarrow \text{lactat} + \text{NAD}^+$$

Scanned with OKEN Scanner

Când concentraţia piruvatului este mică, va fi limitată proporţional rata oxidării etanolului. Aşa se explică de ce, pe nemâncate, ritmul oxidării etanolului este mai lent decât postprandial.

Ingestia cronică de etanol induce adaptativ o accelerare a ritmului oxidativ. Mecanismul adaptativ constă în reoxidarea NADH redus prin oxidarea alcoolului. Consecinţele metabolice ale oxidării alcoolului se datorează în primul rând modificării ritmului de transformare a NADH în NAD şi sunt între altele (fig.IX.6):

- inhibiţia gluconeogenezei, mecanismul principal de producere a hipoglicemiei alcoolice à jeun;
- inhibiţia oxidării acizilor graşi, ce induce încărcarea grasă a ficatului şi hiperlipidemia alcoolicilor;
- asigurarea unui exces de carbon pentru sinteza acizilor graşi;
- inhibiţia captării lactatului de către ficat cu posibilitatea apariţiei acidozei lactice;
- creşterea producţiei de corpi cetonici, cu inducerea cetozei alcoolice;
- creşterea utilizării oxigenului ce explică susceptibilitatea ficatului pentru anoxie.[43]

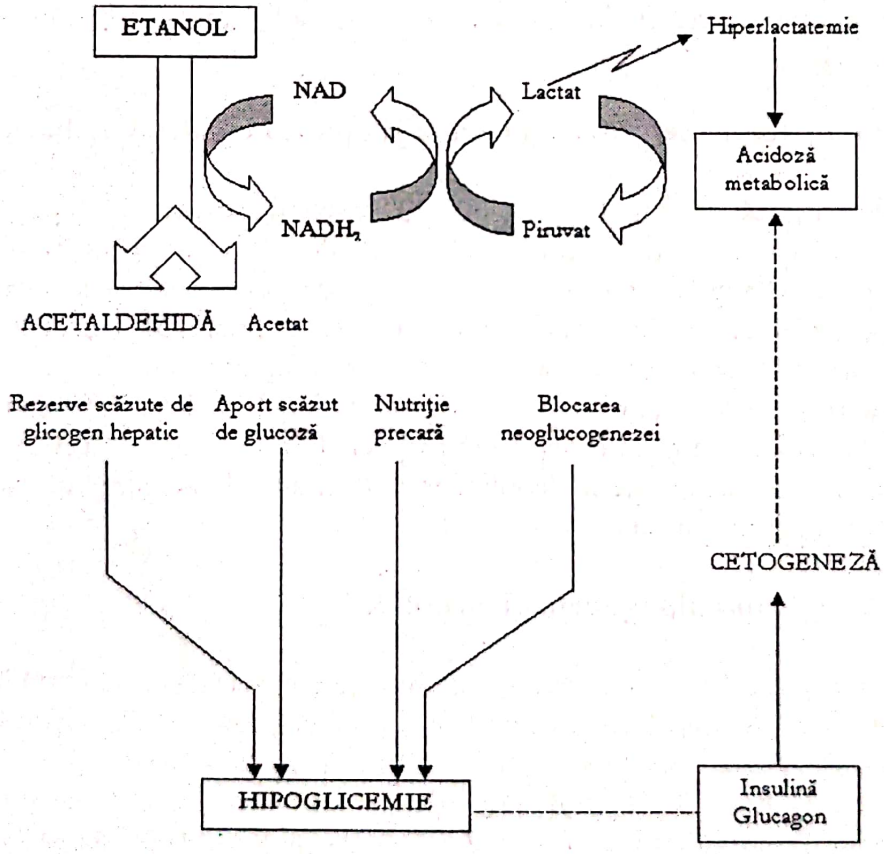


Fig.IX.6.Consecinţe metabolice ale ingestiei de alcool (după [43])

Hipoglicemia după ingestia de alcool este semnificativ crescută de către toţi antagoniştii receptorilor H2, dar mai pronunţat de famotidină. Alcoolul determină creşterea lactatului în sânge. Evidenta intensificare a hipoglicemiei induse de alcool de

Scanned with OKEN Scanner

către antagoniştii receptorilor H2 nu este dependentă de creşterea absorbţiei alcoolului din tractul gastrointestinal, reprezentând mai degrabă un efect specific al acestor medicamente asupra metabolismului glucozei.[15]

Experimental, s-a demonstrat că inducerea unei hipoglicemii alcoolice (datorată inhibării gluconeogenezei) este urmată de o hipersecreţie de glucagon şi cortizol şi o scădere a insulinei plasmatice, ceea ce pot reprezenta mecanisme protective pentru hipoglicemia alcoolică.[63]

Hipoglicemia, hiperlipemia sau hiperuricemia pot reprezenta modificări tranzitorii la alcoolicii cronici şi nu reflectă tulburări permanente lipidice, glucidice sau ale metabolismului purinic.[43]

Hiperuricemia, hipoglicemia, gluconeogeneza scăzută şi acidoza lactică sunt observate regulat la alcoolicii cronici. Etanolul este o hepatotoxină care a fost făcută responsabilă de aceste aspecte. Hiperuricemia, hiperlactacidemia şi hipoglicemia au fost legate şi de deficitul de glucoză-6-fosfatază (G-6-fosfatază). Hiperuricemia este o consecinţă a scăderii hidrolizei glucozo-6-fosfatului şi transformării sale alternative în ribozo-5-fosfat, precursorul nucleotidelor purinice şi a acidului uric. Deficitul G-6-fosfatazei cu hiperuricemie asociată are originile genetice descrise în boala von Gierke. Ingestia de alcool are ca rezultat accelerarea degradării ATP. Acidemia lactică este obişnuit asociată cu deficitul de G-6-fosfatază, reflectând probleme în glucogeneză şi gluconeogeneză. G-6-fosfataza este una din enzimele care este implicată în calea gluconeogenezei, celelalte fiind F-1,6-difosfataza, PEP-carboxikinaza, piruvat carboxilaza. Etapa G-6-fosfatazei este pasul final ce este necesar pentru eliberarea glucozei din procesul de gluconeogeneză. Astfel, inhibiţia acestei enzime poate cu uşurinţă cauza o acumulare a piruvatului din aminoacizii gluconeogenetici (incluzând serina, cisteina, alanina) şi reducerea consecutivă a piruvatului în lactat. Adiţional, scăderea concentraţiei de G-6-fosfatază poate conduce la creşteri succesive în ribozo-5-fosfat (pe calea pentozfosfaţilor), creşterea formării nucleotidelor şi în final, creşterea eliberării de acid uric, aşa cum e cunoscut în boala von Gierke.

Acetaldehida este o moleculă înalt reactivă care este produsul primar al metabolismului alcoolului. Ea circulă liber şi reversibil legată în sângele alcoolicilor. S-a emis ipoteza că inactivarea G-6-fosfatazei poate servi pentru explicarea în parte a scăderii gluconeogenezei, hipoglicemiei, acidozei lactice şi hiperuricemiei observate la alcoolici.[8] Prin urmare, inhibiţia activităţii G-6-fosfatazei prin acetaldehidă conduce la ipoteza că observarea hiperuricemiei, acidozei lactice, scăderea gluconeogenezei şi hipoglicemia poate rezulta parţial din inactivarea acestei enzime - cheie, ca o consecinţă a alcoolismului (fig.IX.7).

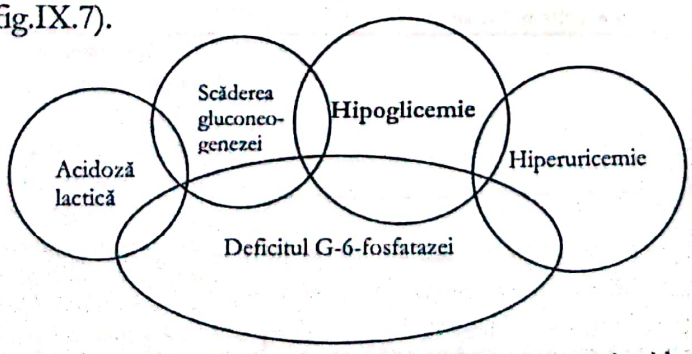


Fig.IX.7. Interrelaţii propuse între deficitul de G-6-fosfatază şi acidoza lactică, scăderea gluconeogenezei, hipoglicemie, hiperuricemie în ciroza alcoolică. [10]

Scanned with OKEN Scanner

Rezultatele preliminare raportate sunt susţinute de investigaţiile precedente realizate de Bertone şi Dianzani care au observat inactivarea G-6-fosfatazei de aldehide, cum ar fi malealdehida şi 4-hidroxi-2,3-transpentent-1-aldehida, care sunt generate în timpul peroxidării lipidice a acizilor graşi nesaturaţi. Ei sugerează că aldehidele reacţionează cu grupările sulfhidril ale enzimelor, în majoritatea cazurilor.[7]

Poli şi colaboratorii au notat că HPE şi produşii adiţionali ai peroxidării lipidice, ca hexanal şi 4-hidroxinonenal, scad activitatea G-6-fosfatazei în hepatocitele intacte de şoarece. În plus, Bertone şi Dianzani au raportat că cisteina, glutationul şi dithiotheitolul produc o protecţie a microzomilor de efectele inhibitorii ale aldehidelor. Glutationul şi cisteina protejează G-6-fosfataza de inactivare prin aldehide. Modificarea structurii proteice, formei sau funcţiei de către acetaldehidă poate fi considerată ca o consecinţă a interacţiunii acetaldehidei cu G-6-fosfataza.[10]

IX.4.2. Diagnosticul, complicaţiile şi tratamentul intoxicaţiei acute cu etanol

Ingestia acută şi/sau cronică de alcool etilic are o serie de consecinţe clinice prezentate în tabelul IX.2.

Tabel IX.2. Consecinţe clinice ale intoxicaţiei acute şi cronice cu etanol. (după [67])

Sistemele afectate	Efecte acute	Efecte cronice
Sistem nervos central	Intoxicaţia alcoolică simplă	Dezvoltarea toleranţei
	Comă alcoolică	Dezvoltarea dependenţei fizice
	Sevraj etanolic: convulsii, halucinaţii	Sindrom Wernicke-Korsakoff
	Exitus prin paralizie respiratorie şi a altor centri vitali cerebrali	Depresie, personalitate antisocială, ideaţie suicidară
	Exitus sau complicaţii cauzate de utilizarea combinată alcool + droguri	Demenţă
		Polineuropatie senzitivo-motorie
Cardio-vascular	Hipertensiune arterială	Cardiomiopatie alcoolică
	Aritmii în cazul intoxicaţiei acute sau sevrajului	
Digestiv	Gastrită erozivă	Steatoză hepatică alcoolică
	Ulcer peptic	Ciroză hepatică; varice esofagiene
	Pancreatită acută	Pancreatită cronică
	Hepatită alcoolică acută sau insuficienţă hepatică	Neoplazii orofaringiene, esogastrice, heaptice şi pancreatice
Endocrin / metabolic	Hipoglicemie alcoolică	Deficienţe în acid folic şi tiamină
	Cetoacidoză alcoolică	Atrofie testiculară
Musculo-scheletic	Fracturi secundare traumatismelor asociate etilismului acut	Miopatie
Hematopoietic		Trombocitopenie prin inhibiţie medulară, deficit de folaţi şi sechestraţie splenică
		Anemie secundară inhibiţiei medulare, deficienţei folaţilor, sângerărilor gastrointestinale, sechestraţiei splenice
		Leucopenie secundară inhibiţiei medulare, sechestraţiei splenice, determinând creşterea incidenţei bolilor infecţioase, în special pulmonare
Altele		Sindrom de alcoolism fetal
		Cancer de sân la femei

Scanned with OKEN Scanner

Clasic, intoxicaţia acută cu alcool etilic are trei stadii de evoluţie (tabel IX.3):

- **un stadiu de dezinhibare sau excitaţie** - simptomatologia este determinată de fapt de inhibarea centrilor nervoşi inferiori care scapă de sub controlul centrilor nervoşi superiori, care sunt deprimaţi;
- **un stadiu de incoordonare motorie;**
- **coma** ce se caracterizează prin hipotonie musculară, hiporeflexie; se poate asocia hipotermia, convulsiile sau tulburările respiratorii.

Tabel IX.3. Corelaţia concentraţie-efect la etanol în intoxicaţia acută (după [9, 45, 64, 66])

Etape	Forma clinică (simptome)	Alcoolemia (g‰)	Aria SNC afectată
Faza de excitaţie	***Uşoară*** Scăderea inhibiţiilor; Tulburări vizuale uşoare; Scăderea vitezei de reacţie; Creşterea încrederii.	0,05-0,1	Lob frontal
Faza medico-legală (beţia alcoolică)	***Medie*** Ataxie; Tulburări de vorbire; Scăderea performanţei motorii; Scăderea atenţiei; Tulburări de comportament; Diplopie; Alterarea percepţiei; Tulburări de echilibru; Facies roşu, midriază,transpiraţie excesivă; Tulburări digestive (vărsături).	0,15-0,30	Lob parietal Lob occipital Cerebel
Faza comatoasă	***Severă*** Alterarea vederii; Tulburări grave de echilibru; Stupor.	0,30-0,50	Lob occipital Cerebel Diencefal
	Comă liniştită Insuficienţă respiratorie şi circulatorie; Convulsii (prin hipoglicemie); Relaxare sfincteriană; ROT abolite; Midriază; Hipotermie; Halenă puternică.	0,45-0,50	Bulb

Particularităţile clinice ale intoxicaţiei acute cu alcool etilic sunt reprezentate de:

a) intoxicaţia la etilicii cronici sau dipsomani care pot rămâne conştienţi chiar la valori mari ale alcoolemiei, de peste 3 g/l şi pot prezenta o serie de complicaţii cum sunt: convulsiile, stare de agitaţie extremă, delir.

Scanned with OKEN Scanner

b) intoxicaţia la nebăutori care pot intra în comă chiar la valori sub 1,50 g/l ale alcoolemiei.
c) pacienţii sub tratament cu disulfiram care vor prezenta reacţii tip disulfiram-alcool: cefalee, vărsături, transpiraţii, tahipnee, vasodilataţie, colaps.

Există mai multe condiţii care favorizează şi explică hipoglicemia alcoolică, dintre care cele mai importante sunt:

- existenţa şi menţinerea unei stări de nutriţie precare;
- prezenţa unui aport scăzut de glucide prin alimentaţie;
- scăderea rezervelor hepatice de glicogen datorită blocării neoglicogenezei, mecanism hipoglicemiant extrem de important;
- sensibilizarea celulelor β–pancreatice la stimulul său fiziologic.[22]

Sunt situaţii în practică când, în cazul alcoolicilor cronici, cetoacidoza alcoolică combinată cu hipoglicemia alcoolică la pacienţi non-diabetici pot conduce la leziuni corticale permanente, ce simulează leziuni cerebrale ischemice, expresia unei encefalopatii post-hipoglicemice şi cetoacidozice. [28]

Diagnostic paraclinic

- Determinarea alcoolemiei.
- Probe sanguine curente: hemoleucogramă, glicemie, uree, electroliţi, transaminaze, amilaze.
- Calcularea găurii anionice.

Un studiu a comparat alcoolemia la pacienţii decedaţi prin intoxicaţie etilică acută cu cei decedaţi prin complicaţii ale alcoolismului cronic, constatându-se diferenţe la cele 2 categorii de pacienţi în privinţa alcoolemiei şi acetonemiei în intoxicaţia acută cu etanol şi în etilismul cronic, explicate de toleranţa cronică la alcoolul etilic, afectarea organică secundară consumului cronic de etanol (pancreatită, ciroză), asfixia poziţională sau secundară inhalării vărsăturii la pacienţi cu stare de conştienţă alterată, expunerea la frig cuplată cu hipotermia indusă de alcool, precum şi variatelor modificări metabolice induse de alcoolul etilic, cum sunt hipoglicemia şi cetoacidoza alcoolică. [31]

Complicaţii

Coma alcoolică se poate complica cu: insuficienţă respiratorie de origine centrală, aspirarea vărsăturii şi asfixia, insuficienţă cardiovasculară acută, aspirarea sucului gastric acid şi pneumonie chimică (sd. Mendelson), pneumonii bacteriene şi bronhopneumonii, AVC, TCC (prin cădere din ortostatism), tulburări de ritm şi conducere (CMA), hematemeză prin sindrom Mallory Weiss sau hemoragie "în pânză" la nivelul mucoasei gastrice, pancreatită acută, gastrită acută, hipoglicemie (coma fiind de etiologie mixtă, alcool+hipoglicemie).

Mortalitatea ajunge la 7.5 % prin EPA şi stop cardiac.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel IX.4. Diagnosticul diferențial în intoxicația etilică acută

Entitatea	Elemente de diferențiere
Intoxicaţia acută cu Ciclobarbital	Convulsii fără halenă de alcool, examen toxicologic pozitiv pentru barbiturice.
Alte tipuri de come toxice (CO; sindrom muscarinic, intoxicaţia cu ciuperci în caz de asociere cu etanol)	Semne clinice specifice, anamneză sugestivă, examene toxicologice specifice, proba terapeutică (cu antidot – Atropină, în sdr. muscarinic).
Criza hipoglicemică	Tremurături, transpiraţii, lipsa halenei de alcool.
Status post-criză epileptică	Antecedente, lipsa halenei, aspect clinic, EEG, examen toxicologic negativ pentru alcool.
Criza apoplectică	Asociată uneori intoxicaţiei acute: – TA creşte, hemi/tetraplegie.
Delirium tremens	La alcoolicii cronici.
Ciroza hepatică	După consumul de alcool la un cirotic (antecedente, semne clinice, probe de citoliză).
Coma uremică	Eventual la un etilic – dozarea ureei şi creatininei în sânge.

În prezența unui pacient cu intoxicație acută și modificări ale stării de conștiență, trebuie avute în vedere pentru diagnostic diferențial afecțiunile din tabelul IX.4, IX.5.

Tabel IX.5. Diagnosticul diferențial etiologic al pacientului intoxicat acut, cu alterarea stării de conștiență (după [66])

Intoxicaţii acute	Etilism acut. Intoxicaţia cu alţi alcooli (metilic, izopropilic etc.). Intoxicaţii sau consum de droguri psihoactive (canabis, cocaină, opiacee, etc.). Reacţii induse de Disulfiram (Antalcool) sau reacţii disulfiram-like (ex. sindromul coprinian din intoxicaţiile cu ciuperci necomestibile).
Cauze metabolice	Encefalopatie hepatică. Hipoglicemie (inclusiv alcoolică). Tulburări electrolitice (hiper-/hiponatremie). Hipoxie secundară aspiraţiei sau depresiei respiratorii.
Boli infecţioase	Sepsis. Meningită. Encefalită.
Cauze neurologice sau neurochirurgicale	Stări post-ictale. Sindrom Wernicke-Korsakoff. Accident vascular cerebral. Leziuni traumatice cerebrale închise (hemoragie intracraniană, contuzii cerebrale).
Psihiatrice	Sevraj alcoolic. Halucinaţii induse de alcool. Alte sindroame de sevraj (droguri, barbiturice etc.)
Diverse	Colaps (secundar deshidratării, vărsăturilor, hemoragiilor). Hipotermie.

Tratament

- În primele 2 ore de la ingestie – lavaj gastric.

Scanned with OKEN Scanner

- Coma – internare şi supraveghere la ATI (dezobstrucţie orofaringiană, O2 pe mască, protecţie termică).
- Cale venoasa periferică - Glucoză 10%.
- Sondă gastrică, evacuarea conţinutului gastric.
- Creşterea eliminării – hemodializă (la alcoolemie > 5 g ‰).
- Tratamentul colapsului – reumplere vasculară (soluţii macromoleculare – rar amine presoare).
- Tratamentul acidozei – bicarbonat de sodiu.
- Vitamine grup B – B6 3-4 fiole în primele 3 ore; B1 1-2 fiole în primele 3 ore.
- La agitaţi – Hidroxizin.
- În cazul instalării sindromului de sevraj – benzodiazepine; Atenolol.

IX.4.3. Intoxicaţiile acute cu etanol la populaţia pediatrică

Intoxicaţia cu etanol survine în circumstanţe diferite, în funcţie de vârsta copiilor:

- sugarii şi copiii până la un an fac intoxicaţie după ingestia accidentală a alcoolului (din preparate pentru răceală ce conţin alcool sau gumă de mestecat ce conţine alcool pentru uşurarea durerilor la erupţia dinţilor) sau prin absorbţia lui pe cale percutană (după băi alcoolizate sau frecţii cu alcool);
- copiii mici se intoxică după consumul băuturilor alcoolice lăsate la îndemâna lor sau după ingestia de colonie, apă de gură, medicamente împotriva răcelii ori soluţii de curăţenie;
- copiii mari şi adolescenţii fac intoxicaţia acută prin consumul deliberat al băuturilor alcoolice în grup sau prin ingestie în scop suicidar.

La copiii mici etanolul determină hipoglicemie şi convulsii.

Hipoglicemia este secundară inhibării de către alcool a gluconeogenezei şi datorită depozitelor relativ scăzute de glicogen în ficatul copiilor mici. La copiii în jur de 1 an care nu sunt hrăniţi câteva ore, chiar şi mici cantităţi de etanol pot precipita hipoglicemia.

Tabel IX.6. Efectele intoxicaţiei acute cu etanol la populaţia pediatrică (după [18])

♦ Deprimare SNC; ♦ Vasodilataţie moderată, ce duce la scăderi uşoare ale tensiunii arteriale; ♦ Eritroză tegumentară; ♦ Urticarie; ♦ Hipotermie; ♦ Tahicardie; ♦ Depresie miocardică; ♦ Reflexe pupilare variabile; ♦ Depresie respiratorie; ♦ Descreşterea clearance-ului secretor pulmonar; ♦ Diureză; ♦ Pierderea inhibiţiilor comportamentale; ♦ Hipoglicemie; ♦ Pierdera controlului motor fin.	**La doze foarte mari de etanol:** ♦ Pierderea controlului muscular; ♦ Pancreatită acută; ♦ Depresie miocardică severă; ♦ Hipotensiune; ♦ Fibrilaţie atrială; ♦ Acidoză lactică; ♦ Insuficienţă cardiacă congestivă; ♦ Edem pulmonar; ♦ Aritmii; ♦ Colaps cardiovascular; ♦ Moarte subită.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere clinic, copiii cu vârstă 0-1 an au un tablou al intoxicaţiei diferit de al adolescenţilor sau adulţilor. Ingestia de etanol şi intoxicaţia poate conduce la o hipoglicemie severă la această categorie de vârstă. Etanolul are o acţiune deprimantă asupra SNC care poate determina depresie respiratorie şi hipoxie. La copiii mici, etanolul are efect sedativ, producând depresia SNC, a respiraţiei şi frecvent hipoglicemie. La copiii mari şi adolescenţi intoxicaţia acută cu etanol determină depresia SNC şi a respiraţiei, dar hipoglicemia este mai puţin obişnuită.

Pentru clinician, cele mai bune indicii ale ingestiei de alcool etilic sunt modificările stării de conştienţă şi mirosul de alcool din respiraţia pacientului (halena de alcool). La copii, triada diagnostică clasică a intoxicaţiei cu etanol include: **comă + hipoglicemie + hipotermie**.

Explorările paraclinice necesare sunt: glicemia, gaura anionică, electroliţii, pH-ul (pentru excluderea cetoacidozei), pCO2 (în caz de tulburări respiratorii), osmolalitatea serică şi gaura osmolală, alcoolemia, teste toxicologice pentru alte substanţe (salicilaţi, acetaminofen sau droguri "recreaţionale" de tip cocaină, marijuana, benzodiazepine, amfetamine, opiacee), dozarea alcoolului metilic. Explorările imagistice (CT cerebral) sunt utile doar în caz de patologie traumatică asociată, modificări ale stării de conştienţă sau la pacienţii cu semne neurologice de focalizare.[18]

IX.4.4. Principalele categorii de hipoglicemii alcoolice

IX.4.4.1. Hipoglicemia alcoolică à jeun.

Dintre formele de hipoglicemie care apar la alcoolici, cea care apare à jeun este cea mai importantă, atât ca frecvenţă, cât şi ca gravitate. Alcoolul produce hipoglicemie prin blocarea gluconeogenezei la bolnavi cu depozite de glicogen depletizate, situaţie frecvent întâlnită la alcoolicii malnutriţi.[58]

Tabloul clinic cel mai obişnuit este cel al unui pacient comatos, bolnavul fiind eventual malnutrit. Hipoglicemia apare obişnuit după 6-24 ore de la ingestia unei cantităţi moderate sau mari de alcool etilic. Valorile glicemice întâlnite sunt de obicei sub 30 mg/dl (1,7 mMol/l).

Consumul unei cantităţi importante de alcool (1,5g/kg corp) la masa de seară de către o persoană sănătoasă se însoţeşte dimineaţa de o valoare glicemică mai mică decât cea întâlnită obişnuit. Semnele clinice şi biologice însoţitoare sunt: tahicardie cu puls amplu; transpiraţii profuze; hipotermie; trismus; halenă de alcool; alcoolemie în jur de 1g/l (21 mMol/l); acidoză lactică cu pH< 7; CO_2 total < 10mEq/l.

Acidoza metabolică este complexă, la ea contribuind şi hipercetonemia indusă în special de β– hidroxibutirat. Cetonuria este modestă, fiind determinată în primul rând de acetoacetat. Insulinemia este scăzută şi doar ocazional normală sau crescută. Această din urmă situaţie ar putea fi consecinţa efectului insulinotrop al glucagonului, crescut la aceşti pacienţi. Glucagonul exogen nu are efect de creştere a glicemiei, motiv pentru care nu va fi utilizat în vederea restabilirii stării de conştienţă. Glucoza administrată intravenos corectează hipoglicemia, mai ales dacă tratamentul se aplică precoce. O comă prelungită prezintă o rezistenţă marcată la recuperare şi unii bolnavi mor înainte de a se putea interveni terapeutic în mod eficient.

Scanned with OKEN Scanner

Hipoglicemia à jeun, indusă de alcool poate fi produsă la persoanele sănătoase, dacă consumul de alcool are loc după 36-72 ore de post şi apare la 6-36 ore după ingestie, când bolnavul poate să nu mai aibă nivele mari sau măsurabile ale alcoolemiei. Hipoglicemia cauzată de alcool are o rată a mortalităţii de 10% la adulţi şi 25% la copii.[58]

Cantitatea de alcool necesară inducerii hipoglicemiei este modestă, de 50-100 g. Susceptibilitatea este mai mare la persoanele denutrite, în timp ce obezii prezintă un grad variabil de rezistenţă.

O sensibilitate crescută pentru hipoglicemia alcoolică à jeun, se întâlneşte la persoanele aflate pe diete hiperproteice şi hipoglucidice, precum şi la copii, indiferent de dietă.

Mecanismul hipoglicemiant cel mai important la aceşti bolnavi este inhibiţia neoglucogenezei. Se adaugă în plus o alterare în eliberarea ACTH şi STH, ca răspuns la hipoglicemia indusă.

Un aspect particular al hipoglicemiei alcoolice este acela al activării suboptimale a sistemului nervos simpatic ca urmare a hipoglicemiei induse insulinic. Obişnuit, ingestia de alcool este urmată de semnele activării simpatice, soldate în final prin creşterea glicemiei. Cauza acestei hipoactivităţi simpatice poate fi reprezentată de neuropatia vegetativă. Alcoolul nu pare a influenţa glicogenoliza şi nici utilizarea periferică a glucozei. Aspectul umoral tipic al hipoglicemiei alcoolice este o insulinemie plasmatică scăzută asociată cu creşterea glucagonului, situaţie în care mobilizarea hepatică a glucozei este maximală. Această creştere însă pare a nu compensa consumul periferic, care ar urma să fie susţinut de neoglucogeneză, parţial blocată la aceşti bolnavi.

Diagnosticul hipoglicemiei alcoolice à jeun poate prezenta dificultăţi în absenţa cunoaşterii circumstanţelor în care a apărut. El se bazează pe: prezenţa semnelor de neuroglicopenie, prezenţa hipoglicemiei biochimice < 50mg/dl, prezenţa alcoolemiei crescute, dar < 1g/l; acidoza metabolică, hiperlactacidemică şi hipercetonemică.

La pacienţii cu hipoglicemie à jeun recidivantă, indusă de alcool, diagnosticul diferenţial faţă de alte hipoglicemii spontane necesită determinarea insulinemiei plasmatice şi a peptidului C, scăzute la alcoolici, crescute în insulinom sau în hipoglicemiile reactive.[43]

IX.4.4.2. Hipoglicemia reactivă esenţială.

Hipoglicemia reactivă se numeşte astfel pentru a sublinia relaţia sa cauzală cu aportul alimentar. Denumirea de funcţională subliniază absenţa unei cauze organice definite. Criteriile de includere a hipoglicemiilor printre tulburările "reactive la un aport exogen" sunt redate în tabelul IX.7.

Hipoglicemia reactivă postprandială poate rezulta datorită: răspunsului insulinic exagerat, fie legat de insulino-rezistenţă, fie de creşterea peptidului –1 glucagon-like; glicozuriei renale; defectelor în răspunsul glucagonului; sensibilităţii crescute la insulină, probabil cea mai frecventă cauză (50-70%), care nu este adecvat compensată de hipoinsulinemie şi astfel nu poate fi măsurată prin indicele sensibilităţii la insulină.

Aceste situaţii sunt frecvente la persoanele foarte slabe sau după reducerea masivă

Scanned with OKEN Scanner

a greutăţii corporale, ori la femei uşor supraponderale. Hipoglicemia reactivă postprandială este influenţată de obiceiurile alimentare ale pacientului (dietă bogată în carbohidraţi, săracă în grăsimi, ingestia de alcool).[11]

Tabel IX.7. Diagnosticul hipoglicemiei reactive (după [22])

Criteriile diagnostice pentru hipoglicemiile reactive
1. apariţia simptomelor sugestive pentru hipoglicemie după 2-6 ore postprandial;
2. concordanţa simptomelor cu momentul minimului glicemic situat sub 50 mg/dl;
3. înregistrarea unei valori glicemice < 50 mg/dl şi a simptomelor sugestive în cursul testului oral de toleranţă la glucoză;
4. absenţa simptomelor în perioadele normoglicemice;
5. corectarea simptomelor şi a hipoglicemiei prin aport glucidic;
6. prevenirea apariţiei simptomelor hipoglicemice prin excluderea glucidelor concentrate şi asigurarea unor mese la intervale regulate, nedepăşind 3 ore în cursul zilei.

Hipoglicemia reactivă esenţială se întâlneşte mai frecvent la alcoolici decât la persoanele normale şi poate fi evidenţiată prin valorile scăzute în cursul testului de încărcare orală cu glucoză. Mecanismul poate fi legat de: afectarea hepatică consecutivă; de creşterea ritmului de golire gastrică; de răspunsul scăzut al hormonilor de contrareglare.[43]

La alcoolici după un consum exagerat de alcool, hipoglicemia poate cauza decesul, cu o masivă infiltrare grasă a hepatocitelor. Hipoglicemia este rezultatul insuficienţei gluconeogenezei hepatice şi a nivelului ridicat al insulinei. Acestea sunt ambele rezultatul necrozei hepatice şi şuntării sângelui venos portal, prevenind astfel metabolizarea insulinei de către hepatocite şi împiedicând glucagonul să-şi exercite efectul său reglator normal asupra metabolismului hepatic.[42]

Aceste elemente fac să se impună, printre măsurile de tratament a hipoglicemiilor reactive, evitarea alcoolului, alături de o dietă adecvată, inhibitorii de alfa-glucozidază (care reduc absorbţia glucidelor în intestin) şi alte medicamente.[11, 43]

IX.4.4.3. Hipoglicemia mascată sau „beţia uscată" a alcoolicului („dry-drunk syndrome").

În încercarea de a explica simptomele de hipoglicemie ca un fenomen psihologic, specialiştii anglo-saxoni în sănătate mentală au dezvoltat un concept denumit „sevraj tardiv" sau sindromul de „beţie uscată" („dry-drunk syndrome"). Această denumire conţine două cuvinte semnificative pentru un alcoolic. „Dry" (uscat, reţinut, rezervat) se referă la abstinenţa de la alcool, în timp ce „drunk" (beat, îmbătat) semnifică o condiţie patologică rezultată din folosirea alcoolului în trecut. Luate împreună, aceste două cuvinte sugerează o intoxicaţie, fără alcool. Cum termenul de intoxicaţie vine din termenul grecesc pentru otravă, „beţia uscată" implică o stare de spirit şi un mod de comportament care sunt „otrăvitoare" pentru starea de bine a alcoolicului.

Acest sindrom este definit de către M.Wellman ca o suită de „simptome de sevraj tardiv care includ iritabilitate, depresie, insomnie, astenie, nelinişte, senzaţie de singurătate şi zăpăceală". Alcoolicii abstinenţi care suferă de aceste simptome sunt

Scanned with OKEN Scanner

sfătuiţi să le combată prin participarea la întâlnirile „Alcoolicilor Anonimi" (A.A.), contactarea membrilor A.A. şi angajarea în activităţi care să-i ţină departe de alcool.

O publicaţie a Fundaţiei Hazelden asupra subiectului caracterizează alcoolicul cu „beţie uscată" ca fiind grandios, critic, impulsiv, copilăros, uşor de distras şi dezorganizat. Alt cercetător, E.M.Jellinek, defineşte sindromul „beţiei uscate" ca o manifestare a simptomelor de sevraj tardiv, pe care el le vede ca fiind un indiciu de „adaptare insuficientă, la nivel simbolic, la o viaţă lipsită de alcool".

Aceste explicaţii psihologice pretenţioase ignoră faptul că simptomele sunt cauzate de o condiţie fizică – hipoglicemia, care determină modificări metabolice severe care alterează dispoziţia, gândirea şi comportamentul.

Tipic, aceste simptome apar la alcoolicul recent abstinent, care încearcă să-şi depăşească disconfortul emoţional şi fizic prin fumat excesiv şi ingerarea unor cantităţi mari de cafea îndulcită. Buzunarele acestor bolnavi sunt pline cu dulciuri şi de regulă beau cola pentru a-şi ridica moralul. Dieta lor este bogată în alimente ce conţin zaharuri rafinate şi săracă în proteine de calitate: legume, cereale şi fructe. Atât cofeina cât şi nicotina, înlocuite cu cereale, sfeclă şi trestie de zahăr pot contracara descărcarea de adrenalină care creşte temporar glicemia, aşa cum o fac dulciurile, prăjiturile şi alimentele ce conţin zaharuri rafinate. Uşurarea pe care o aduc aceste remedii rapide este de scurtă durată, fiindcă un val de insulină aduce repede sub normal nivelul glicemiei, cauzând simptomele neplăcute şi nevoia de ceva dulce din nou.

Tabel IX.8.Elemente comune hipoglicemiei şi sindromului „beţiei uscate" (după [41])

Sindromul *„beţiei uscate"*	Hipoglicemie
- Iritabilitate	- Iritabilitate
- Depresie	- Depresie
- Agresivitate	- Agresivitate
- Insomnie	- Insomnie
- Oboseală	- Oboseală
- Nelinişte	- Nelinişte
- Confuzie	- Confuzie
- Dorinţă de a bea	- Dorinţă de a bea
- Nervozitate.	- Nervozitate.

Lista de mai sus, compilată de Mark Worden într-un articol din 1980 din Journal of Orthomolecular Medicine, compară simptomele raportate obişnuit ca fiind determinate de sindromul „beţiei uscate" cu cele cauzate, cum se ştie, de hipoglicemie.

Fluctuaţiile continue ale glicemiei sub limitele necesare creierului pentru o funcţionare stabilă sunt o explicaţie mai logică a simptomelor acestui sindrom, decât orice concept psihologic.

Controlul hipoglicemiei în această situaţie nu se poate face peste noapte, dar cu o dietă adecvată, în câteva săptămâni fenomenele dispar. Alături de o dietă echilibrată sunt utile şi suplimentele nutritive.[41]

Scanned with OKEN Scanner

IX.4.4.4. Hipoglicemia reactivă indusă de alcoolul etilic.

Alcoolul pe lângă celelalte mecanisme hipoglicemiante, are capacitatea de a creşte răspunsul insulinemic la o încărcare cu glucoză, accentuând tendinţa hipoglicemiei de rebound. Acest mecanism explică foamea resimţită de consumatorii de alcool, care asociază băuturi îndulcite. Se apreciază că 10-15% din persoanele sănătoase dezvoltă hipoglicemie reactivă şi semne de neuroglicopenie în aceste circumstanţe.

Alimentele nu conferă totdeauna o protecţie împotriva hipoglicemiei induse de alcool; dimpotrivă, dacă masa conţine glucide cu absorbţie rapidă, ele pot accentua tendinţa la hipoglicemie reactivă. Proteinele în schimb, au un rol protector evident.

Mecanismul hipoglicemiant reactiv, este legat de efectul de hiperstimulare insulinică (de două ori normalul) atunci când alcoolemia se află între 0,5-1 g/l. Concentraţiile sub 0,5 g sunt fără efect, iar cele peste 1 g/l pot induce chiar inhibiţia secreţiei de insulină.[43]

IX.4.4.5. Hipoglicemia din cetoacidoza alcoolică.

Cetoacidoza alcoolică (CAA) este o condiţie patologică neobişnuită şi frecvent scapă diagnosticului. Multe dintre semnele şi simptomele CAA sunt prezente alături de alte condiţii asociate abuzului de alcool etilic.

CAA apare de regulă la alcoolici între 20-60 ani, cu egală distribuţie la cele două sexe, rar fiind observată la cei care consumă ocazional alcool, după un abuz.

CAA apare cel mai frecvent când alcoolicul a fost la o petrecere şi opreşte ingestia de alcool brusc. După acest abuz, de obicei există un minim aport alimentar datorită senzaţiei de saţietate, a durerilor abdominale, greţurilor sau din alte cauze. Pacientul se află în post, dezvoltând o cetoză prin descompunerea acizilor graşi, complicată de deshidratare prin aport lichidian redus şi vărsături. Pacientul prezintă o gaură anionică mare, acidoză metabolică, vărsături şi stigmate ale etilismului cronic.

Ca patogenie, CAA rezultă dintr-o interacţiune complexă între metabolismul alcoolului, aportul caloric scăzut, depleţia volumică şi hormonii de contrareglare (cortizol, glucagon). Fiziopatologia CAA poate fi simplificată la 3 mecanisme principale, care au ca rezultat o deficienţă relativă a insulinei, respectând glucagonul.

- În primul rând, scăderea aportului alimentar are ca rezultat depleţia depozitelor de glicogen. Răspunsul organismului la post include o eliberare a hormonilor de contrareglare (epinefrină, cortizol, hormon de creştere), o scădere a insulinei serice şi o creştere a nivelului seric de glucagon.
- În al doilea rând, depleţia volumică poate induce hormonii de contrareglare, crescând nivelul glucagonului şi supresând insulina.
- În al treilea rând, oxidarea etanolului produce acetaldehidă, oxidată ulterior în acetat. Ambele etape ale acestui proces convertesc NAD în forma sa redusă, NADH, crescând raportul NADH/NAD. Aceasta reduce gluconeogeneza hepatică, cu scăderea ulterioară a nivelului glicemic. Prin urmare, insulinemia rămâne redusă şi nivelul seric al glucagonului rămâne ridicat.

Câteva mecanisme acţionează pentru a facilita producerea de corpi cetonici. Scăderea insulinemiei favorizează lipoliza şi mobilizarea acizilor graşi. Creşterea glucagonului stimulează indirect carnitin-aciltransferaza mitocondrială, care transportă

Scanned with OKEN Scanner

acizii graşi în mitocondrie pentru beta-oxidare. De asemenea, creşterea raportului NADH/NAD inhibă intrarea acizilor graşi în ciclul acizilor tricarboxilici. Acizii graşi vor fi şuntaţi pe calea beta-oxidării. Raportul crescut NADH/NAD favorizează şi producerea de beta-hidroxibutirat (BOHB), în ciuda acetoacetatului (AcAc), făcând din BOHB corpul cetonic predominant în CAA. Clearance-ul corpilor cetonici este împiedicat de hipovolemie şi insulinemia scăzută (care favorizează sinteza lor).

Clinic, CAA se instalează când un etanolic cronic, cu un status nutriţional deficient, face un nou abuz prelungit de băuturi alcoolice (o intoxicaţie etanolică acută). Aportul alimentar sărac consecutiv acestui abuz, explicat de saţietate sau greţuri şi vărsături are ca rezultat producerea de corpi cetonici. Aceştia exacerbează greaţa, reduc aportul alimentar şi conduc la cetoacidoză. Pacienţii ajung de obicei la spital la 24-48 ore după ultima ingestie de alcool (tabel IX.9).

Tabel IX.9.Semnele şi simptomele cetoacidozei alcoolice şi frecvenţa lor în practica clinică (adaptat după [20])

Frecvenţa	Semne şi simptome
60-70% din cazuri	- greţuri, vărsături, hematemeză şi/sau dureri abdominale
30-40%	- tahicardie, tahipnee şi sensibilitate abdominală
10-20%	- dispnee, tremurături ameţeli şi/sau hematemeză
1-8%	- dureri musculare, febră, diaree, sincopă, convulsii şi/sau melenă
mai puţin frecvente (1-15%)	- hepatomegalie, hipotensiune arterială, distensie abdominală, dureri abdominale, ascită, hipotermie, febră.

Starea de conştienţă poate fi afectată. Mirosul de acetonă poate fi prezent în respiraţia pacientului (halenă de mere verzi).

Explorările paraclinice evidenţiază:

- Scăderea pCO_2, a bicarbonatului şi pO_2 normală;
- pH-ul seric poate da rezultate relativ normale, care sunt false, fiindcă la aceşti bolnavi dezordinile metabolismului acido-bazic sunt multiple şi complexe. În plus faţă de acidoza metabolică datorată formării corpilor cetonici, poate exista şi o alcaloză metabolică secundară vărsăturilor şi depleţiei volumice. Alcaloza respiratorie poate fi prezentă secundar hiperventilaţiei.
- Cetonemia efectuată prin reacţia cu nitroprusiat poate fi negativă sau doar uşor pozitivă, deoarece nitroprusiatul reacţionează cu acetona şi acetoacetatul (AcAc), nu şi cu beta-hidroxibutiratul (BOHB). Formarea BOHB este preferenţială faţă de AcAc (în raport de 5:1) în CAA. Prin urmare, cetoza poate fi mai severă decât rezultatul obţinut din reacţia cu nitroprusiat. Odată cu tratarea acestei afecţiuni, este posibil ca formarea corpilor cetonici să se facă preferenţial sub formă de AcAc, astfel că cetonemia va creşte, deşi nivelul BOHB (principalul corp cetonic al CAA) scade de fapt.[2] BOHB este propus ca marker pentru moartea subită datorată hipoglicemiei la alcoolici, acesta fiind markerul CAA, care se asociază frecvent antemortem cu hipoglicemie. BOHB poate fi determinat post-mortem în urină sau umoarea vitroasă, alături de celelate teste toxicologice efectuate cu ocazia necropsiei.[16]

Scanned with OKEN Scanner

- ❖ Hipoglicemia este prezentă de obicei, dar glicemia poate fi şi normală sau uşor crescută (ajută la diagnosticul diferenţial cu cetoacidoza diabetică).
- ❖ Gaura anionică este crescută.
- ❖ Nivelul lactatului este ridicat.
- ❖ Hiponatremia şi hipokaliemia sunt de asemenea prezente. Fosfatemia poate fi scăzută, normală sau crescută. Ureea şi creatinina por fi crescute.
- ❖ Hemoleucograma evidenţiază anemie, secundară deficienţelor nutritive, acţiunii toxice medulare a alcoolului sau sângerărilor gastro-intestinale. Hematocritul poate fi fals crescut prin hemoconcentraţie, în prezenţa hipovolemiei. Trombocitopenia este de asemenea prezentă.
- ❖ Alcoolemia poate fi absentă, datorită anorexiei şi scăderii consumului etanolic în ultimele 1-3 zile, înaintea internării.
- ❖ Se vor determina şi metanolul şi etilenglicolul, alcooli ce pot determina o acidoză cu gaură anionică crescută, pentru diagnostic diferenţial.
- ❖ Test pozitiv pentru hemoragii oculte în materiile fecale.

Diagnosticul diferenţial al CAA trebuie să ia în discuţie afecţiunile din tabelul IX.10.

Tabel IX.10. Diagnosticul diferenţial al CAA

Categoria	Tipul afecţiunii	
Intoxicaţii acute	- Intoxicaţia acută etilică simplă; - Intoxicaţia acută cu etilenglicol; - Intoxicaţia acută cu salicilaţi;	- Intoxicaţia acută cu metanol; - Ingestia de alcool izopropilic;
Afecţiuni psihiatrice	- Encefalopatia Wernicke; - Psihoza Korsakoff;	- Delirium tremens; - Sindroamele de sevraj;
Boli metabolice	- Acidoza metabolică;	- Cetoacidoza diabetică;
Patologie chirurgicală	- Pancreatita; - Ocluzia intestinului subţire; - Colangita;	- Perforaţia sau ruptura de esofag; - Ischemia mezenterică.
Afecţinui medicale	- Esofagita; - Gastrita şi ulcerul peptic;	- Hepatita; - Şocul septic;

Prognosticul acestei entităţi este bun, dacă diagnosticul se pune în timp util iar intervenţia terapeutică este rapidă şi agresivă.[2, 20]

Tratamentul CAA constă în administrare de glucoză i.v., reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică şi administrare de vitamina B1 (tiamină). Reumplerea cu lichide şi administrarea de glucoză (sub formă de soluţie 5%) duc la reversibilitatea fenomenelor fiziopatologice care au determinat CAA. Administrarea de glucoză şi fluide creşte nivelul insulinei serice şi suprimă eliberarea hormonilor de contrareglare şi a glucagonului. Glucoza stimulează oxidarea NADH şi ajută la normalizarea raportului NADH/NAD. Doar reechilibrarea hidrică (cu soluţii saline) nu corectează CAA la fel de repede ca asocierea lor cu glucoză. Administrarea de tiamină se face pentru profilaxia encefalopatiei Wernicke. Reechilibrarea electrolitică se va face prin administrare în

Scanned with OKEN Scanner

special de potasiu şi magneziu, calciul şi fosforul fiind rar necesare. Administrarea de bicarbonat se va lua în considerare în prezenţa unei acidoze severe (pH < 7,10), care nu răspunde la reechilibrare volemică.

IX.4.4.6. Hipoglicemia medicamentoasă potenţată de către alcoolul etilic.

Asocierea dintre alcool şi excesul insulinic la diabetici induce cele mai severe forme de hipoglicemie. Ele se asociază cu o mortalitate crescută şi cu apariţia semnelor de afectare cerebrală ireversibilă. Studii experimentale au arătat că o cantitate mică de alcool poate întârzia în mod marcat revenirea dintr-o hipoglicemie indusă prin administrarea i.v. a 0,1 U insulină/kgcorp la persoanele sănătoase. Efecte aditive se înregistrează şi la hipoglicemiile induse de alcool şi sulfonilureice, deşi gravitatea lor este mai mică. Se pare că doze mici de etanol predispun pacienţii vârstnici cu diabet de tip 2 la apariţia hipoglicemiei severe, chiar într-un interval foarte scurt de post alimentar. Acesta este unul din mecanismele care pot explica hipoglicemia la cei care fac tratament cu sulfonilureice.

Un efect de potenţare a acţiunii hipoglicemiante de către alcool se înregistrează la persoanele la care consumul periferic de glucoză este crescut ca urmare a efortului fizic. Observaţia este importantă, pentru prevenirea unei hipoglicemii la alpinişti în condiţii de temperaturi scăzute şi care obişnuiesc la sfârşitul unui marş prelungit un consum de alcool ce se doreşte a fi "reconfortant". Cauza hipoglicemiei la aceste persoane pare a fi legată de o blocare a gluconeogenezei, fără a exista în acest sens date indubitabile.[12, 43]

IX.4.4.7. Hipoglicemia indusă de alcoolul metilic (metanol).

Cele mai obişnuite intoxicaţii acute cu alcooli sunt intoxicaţiile cu etanol, metanol şi izopropanol. Dintre acestea, doar intoxicaţiile acute cu etanol şi metanol se însoţesc de hipoglicemie. Metanolul este folosit în prepararea soluţiilor de curăţat, solvenţilor, vopselelor, antigelului etc. Se găseşte şi în vinuri, ca un produs de fermentaţie naturală. Intoxicaţiile accidentale se pot produce în mediu industrial sau la adulţi şi copii, prin confuzie de recipiente sau prin ingestia alcoolului preparat ilegal prin mijloace artizanale. Intoxicaţiile voluntare în scop suicidar apar la orice vârstă.

Toxicul este deprimant al sistemului nervos central şi cantitatea ce poate produce intoxicaţia este uneori mică (o singură înghiţitură). Este metabolizat în ficat prin alcool-dehidrogenază şi aldehid-dehidrogenază, cu formare de formaldehidă şi acid formic, ambele toxice (fig.IX.8).

Sunt afectaţi ochii, sistemul nervos central (SNC) şi tractul gastrointestinal. Acidul formic este responsabil de apariţia găurii anionice, acidozei metabolice, toxicităţii oculare. Acidoza lactică contribuie de asemenea la gaura anionică. Acidul formic inhibă citocrom-oxidaza de la nivelul fundului de ochi. Distrugerea axoplasmei se datorează afectării funcţionării mitocondriale şi scăderii producţiei de ATP. Inflamarea axonilor din discul optic şi edemul contribuie la afectarea vizuală. Degradarea acidului formic este dependentă de folaţi. Ingestia metanolului de către o persoană cu deficit de folaţi va duce la o toxicitate mai mare, prin acumularea acidului formic. 90-95% din metabolizarea metanolului se face la nivel hepatic, iar 5-10% este excretat nemodificat prin plămâni şi rinichi.

Scanned with OKEN Scanner

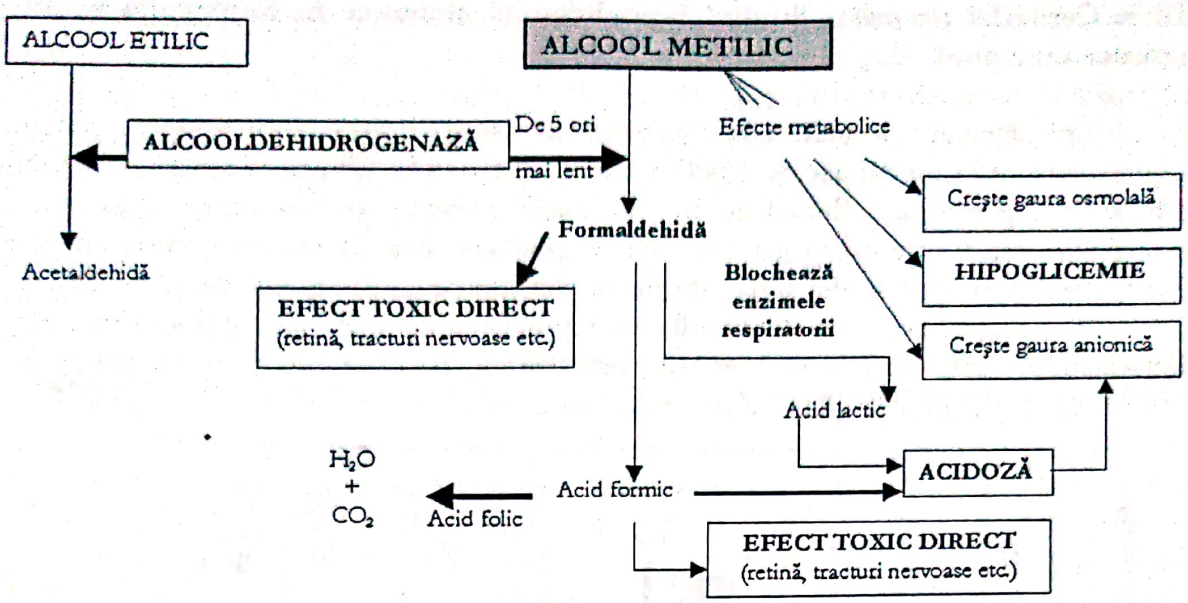


Fig. IX.8. Toxicitatea şi efectele metabolice ale metanolului în intoxicaţia acută

Absorbţia toxicului se poate face pe cale respiratorie, transdermică sau digestivă. Simptomele apar după o latenţă de 40 minute până la 72 ore, perioadă prelungită dacă se ingeră concomitent şi alcool etilic (etanolul determină o competiţie pentru enzimele hepatice de metabolizare). 50% din pacienţi prezintă tulburări de vedere, ce pot merge până la orbire definitivă, prin atrofie optică. Acuzele neurologice includ cefalee şi vertij, letargie, confuzie, până la comă convulsivantă. La pacienţii care au supravieţuit intoxicaţiei acute, rezonanţa magnetică cerebrală a evidenţiat necroză corticală şi de putamen. Sechelele neurologice includ parkinsonism, atrofie optică şi deficite neuronale focale. Semnele respiratorii includ dispnee, respiraţie Kussmaul-Kien. Semnele cardiace (bradicardie, hipotensiune arterială) sunt tardive şi semnifică un prognostic rezervat. Semnele digestive includ greţuri, vărsături şi dureri abdominale, dar nu sunt concordante cu gravitatea intoxicaţiei. Decesul se produce prin stop respirator.

Hipoglicemia în intoxicaţia cu metanol se însoţeşte de creşterea găurii osmolale şi anionice şi de acidoză metabolică, ce este „marca" intoxicaţiei acute cu metanol şi predictor al prognosticului. Gaura osmolală se calculează scăzând osmolalitatea calculată din osmolalitatea serică măsurată a pacientului. Pentru diagnosticul diferenţial cu alte intoxicaţii ce produc acelaşi efect este utilă fomula mnemonică „ME DIE" (metanol; etilenglicol; diuretice ca glicerol, manitol, sorbitol; izopropanol; etanol). Alte explorări utile diagnosticului sunt determinarea nivelului seric de acid formic (indicator mai fidel al toxicităţii decât nivelul metanolului), amilazele şi lipaza (indicatori ai afectării pancreatice asociate), hemoleucograma (anemia este prezentă). Tratamentul intoxicaţiei acute este reprezentat de măsurile suportive obişnuite, mijloacele de epurare a toxicului (hemodializă), de tratamentul antidot (etanol, Fomepizol – care are o afinitate mai mare pentru alcool-dehidrogenază, blocând transformarea metanolului în metaboliţi toxici) şi de tratamentul adjuvant cu acid folic (măreşte eliminarea acidului formic).[19]

Scanned with OKEN Scanner

IX.5. Cercetări proprii - Studiul hipoglicemiei alcoolice în intoxicaţia acută şi cronică cu etanol

Am efectuat un studiu clinic retrospectiv asupra intoxicaţiilor acute cu potenţial hipoglicemiant la un număr de 15497 pacienţi internaţi în Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgenţe pe o durată de 10 ani. Datele necesare au fost extrase din foile de observaţie, rapoartele de gardă din arhiva spitalului şi a fişelor de terapie intensivă. Menţionez că în acest studiu sunt cuprinşi şi pacienţii pe care i-am îngrijit personal.

Intoxicaţiile acute cu alcool etilic au reprezentat cel mai mare segment din totalul intoxicaţiilor acute studiate pe parcusul celor 10 ani (10,33%), dar şi cele mai frecvente (40%) din totalul intoxicaţiilor cu potenţial hipoglicemiant luate în discuţie (fig.IX.9).

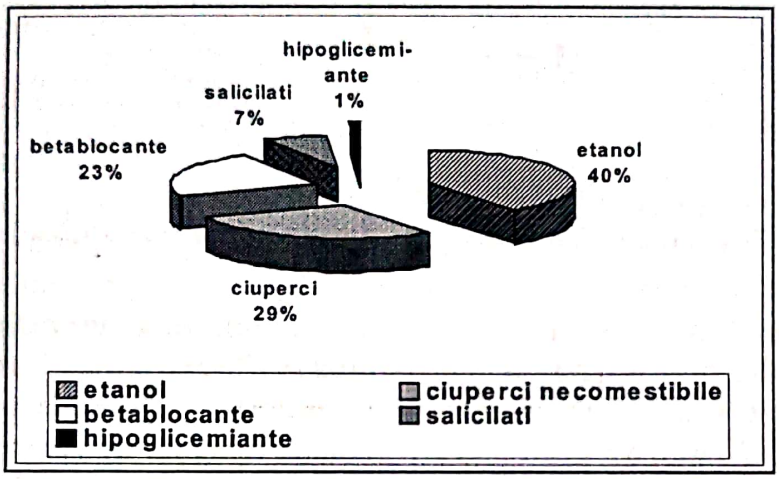


Fig.IX.9. Ponderea intoxicatiilor cu risc de hipoglicemie. [37]

Datele din literatură, referitoare la hipoglicemia alcoolică la pacienţi nediabetici sunt contradictorii, unele subliniind importanţa fenomenului, altele considerând că nu există o diferenţă semnificativă statistic între ponderea hipoglicemiei în populaţia generală, nediabetică şi populaţia cu intoxicaţie acută alcoolică. [38, 41, 59, 60, 65]

Incidenţa hipoglicemiei alcoolice severe este scăzută, conform studiului lui Sporer, pe 378 pacienţi non-diabetici, cu alcoolemie peste 10 mg/dl, care găseşte hipoglicemia la doar 1% dintre pacienţi. [59]

În studiul pe care l-am efectuat, cele mai multe cazuri aparţin grupelor tinere de vârstă: grupa de vârstă 20-29 ani – 28,71 %, grupa de vârstă 30-39 ani – 21,28 % şi grupa de vârstă 40-49 ani – 21,72 %. Dat fiind efectul relaxant şi euforic, în primul stadiu al intoxicaţiei acute cu etanol, explicaţia ar fi combaterea temporară a aceluiaşi stres profesional, economic şi social. Subliniez de asemenea că 10,3% din pacienţii intoxicaţi acut cu alcool etilic aparţin grupei de vârstă 16-19 ani. Accesul liber la procurarea de băuturi, dar şi lipsa de supraveghere din partea factorilor implicaţi în educaţia acestei categorii de vârstă (în condiţiile în care în ţări precum S.U.A. este interzis accesul în baruri al personelor sub 21 ani) ar trebui să dea de gândit celor implicaţi.

Analizând distribuţia după sex a cazurilor de intoxicaţie acută cu etanol am constatat că 71,09% din cazuri aparţin sexului masculin, ce predomină la toate grupele de vârstă. Din analiza acestui lot am mai reţinut prezenţa etilismului cronic în antecedentele bolnavilor la 22,3% din cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Studierea ponderii hipoglicemiilor alcoolice la pacienţii asistaţi la Spitalul Clinic de Urgenţe cu intoxicaţie acută cu alcool etilic a evidenţiat faptul că acest fenomen, complicaţie a intoxicaţiei acute etilice, mai ales la etilicii cronici, denutriţi, a apărut la sexul masculin în proporţii variabile de-a lungul perioadei studiate (fig.IX.10), cu procente între 13,38% şi 22,34%.

Studierea acestui fenomen la sexul feminin (fig.IX.10), paciente cu intoxicaţie acută etilică de gravitate variabilă, a evidenţiat o pondere cuprinsă între 12,5% şi 22,95%, date comparabile cu cele obţinute de la sexul masculin.

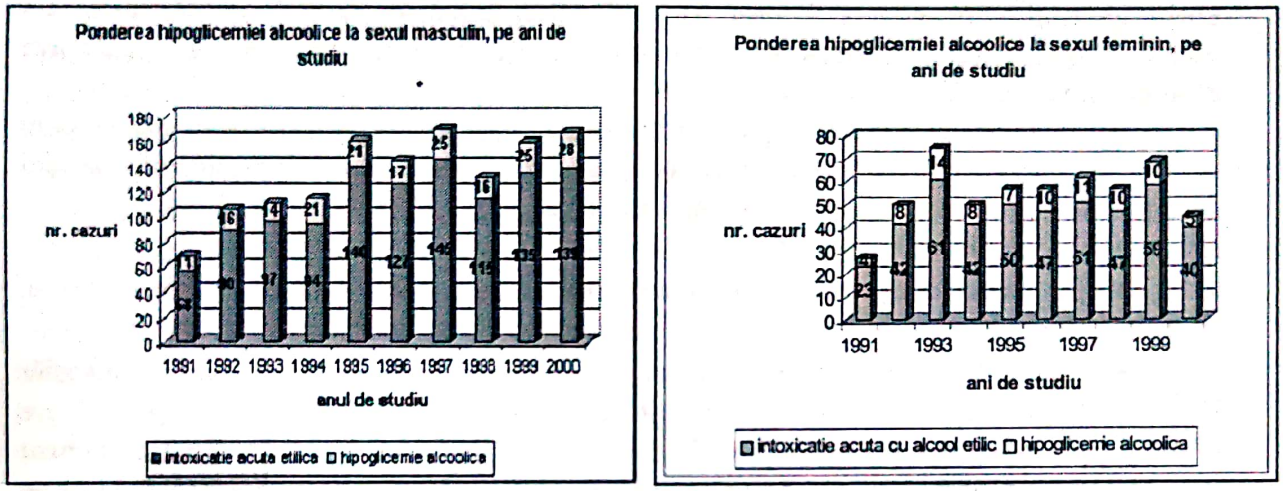


Fig.IX.10. Prevalenţa hipoglicemiei în intoxicaţia acută etilică la sexul masculin (stânga) şi sexul feminin (dreapta) [37]

Global, hipoglicemia a fost înregistrată la 15% din pacienţii cu intoxicaţie acută cu alcool etilic studiaţi, indiferent de vârstă sau sex. Aceasta în condiţiile în care fenomenul nu a fost căutat în mod special, pacienţii fiind evaluaţi clinic şi biologic doar prin prisma etilismului acut.

Studierea pacienţilor etilici cronic dintr-un centru de reabilitare în ce priveşte tulburările metabolismului glucidic, inclusiv prin efectuarea unui test de toleranţă la glucoză orală prelungit pe 6 ore, evidenţiază importanţa fenomenului hipoglicemic, acesta apărând la 88% din pacienţi la internarea în centrul de reabilitare.[41] Hipoglicemia a fost adesea "mascată" de semne clinice sugestive pentru sevrajul de alcool sau semnele sindromului "beţiei uscate", descris anterior şi astfel subevaluat.

Considerăm că fenomenul hipoglicemiei alcoolice scapă de multe ori diagnosticului, de aceea în cadrul studiului prospectiv am căutat să-l evidenţiem prin TTGO prelungit la 6 ore, alături de celelalte metode de diagnostic.

Am efectuat un sudiu clinic prospectiv asupra hipoglicemiei alcoolice la pacienţii intoxicaţi acut cu etanol, pe o perioadă de 1 an. Au fost incluşi în studiu toţi pacienţii internaţi în Clinica Medicală cu diagnosticul de intoxicaţie acută exogenă cu etanol, precum şi cei internaţi iniţial în secţia de Terapie Intensivă a Spitalului Clinic de Urgenţe, cu diagnosticul de comă alcoolică.

Pentru pacienţii cu intoxicaţie acută cu alcool etilic, cu etilism cronic asociat sau nu şi cu afectare hepatică preexistentă sau nu, a fost studiat şi un lot martor, cu aceeaşi

Scanned with OKEN Scanner

distribuţie de vârstă şi sex, lot format din pacienţi cunoscuţi cu hepatopatii cronice de etiologie toxică etanolică, la care evaluarea metabolismului glucidic s-a făcut prin aceleaşi mijloace (glicemia à jeun, TTGO prelungit, probe hepatice, ecografie abdominală etc.).

Au fost studiaţi şi pacienţii rezolvaţi de Unitatea de Primire Urgenţe a Spitalului Clinic de Urgenţe, care au fost diagnosticaţi cu intoxicaţie acută cu alcool etilic, care nu au necesitat internare sau care au fost dirijaţi ulterior spre alte servicii, datorită patologiei asociate (psihiatrică, neurochirurgicală, coronariană, etc.).

Toţi aceşti pacienţi au avut recoltat un tablou biochimic şi un examen toxicologic. La toţi s-a efectuat un test de toleranţă la glucoză orală prelungit la 6 ore, pentru a urmări curba glicemiilor provocate. Pentru pacienţii aflaţi iniţial în stare de comă, testul s-a efectuat după ieşirea din starea de comă, la 12 ore de post, dimineaţa la ora 7, conform cu recomandările O.M.S.

Au fost excluşi din studiu pacienţii care nu au cooperat pentru efectuarea testului de toleranţă orală la glucoză, cei care au prezentat de la început hipoglicemie de altă cauză decât cea toxică (endocrinologică, funcţională etc.).

Evaluarea biochimică a constat în:

- Determinarea glicemiei la sosire, repetată în caz de hipoglicemie, până la normalizarea sa.
- Testul de toleranţă la glucoză orală prelungit la 6 ore, efectuat chiar de la sosire la pacienţii internaţi cu intoxicaţie cu alcool etilic în cursul dimineţii şi la 12 ore de post, dimineaţa la ora 7, conform cu recomandările în vigoare, pentru pacienţii care au fost iniţial comatoşi, starea clinică gravă impunând mai întâi tratarea intoxicaţiei acute şi apoi studiul metabolismului glucidic sau la cei care s-au internat în cursul după-amiezii sau noaptea.
- Probe hepatice recoltate la internare şi eventual în dinamică, deoarece toxicul este unul recunoscut ca fiind hepatotoxic.
- Examen toxicologic în dinamică, până la negativarea sa.

Ecografia hepatică s-a efectuat în toate cazurile cu afectare hepatică toxică sau pentru pacienţii la care exista un diagnostic preexistent de hepatopatie.

Verificarea semnificaţiei diferenţelor constatate s-a realizat cu testul "t" Student (pentru compararea valorilor medii sau a procentelor) şi cu testul $\chi 2$ (pentru compararea frecvenţelor sau testarea ipotezelor).

Pacienţii cu intoxicaţii acute exogene internaţi sau rezolvaţi în Unitatea de Primire a Urgenţelor (UPU) de la Spitalul Clinice de Urgenţe Iaşi în cursul anului de studiu au fost în număr de 1034 pacienţi. Din totalul cazurilor studiate, intoxicaţiile cu alcool etilic au reprezentat 20% (208 cazuri), ce au constituit loturile 1 şi 2. S-a folosit şi un lot martor, constituit din pacienţi cu etilism cronic şi hepatopatie cronică alcoolică, numerotat ca lotul 3. O parte din pacienţii cu etilism acut s-au rezolvat în UPU, fără a mai fi nevoie de spitalizare, sau au fost dirijate spre alte servicii, dacă mai aveau o patologie asociată, după acordarea primelor măsuri de tratament pentru intoxicaţia acută şi după o evaluare preliminară.

Lotul 1 – subiecţi internaţi pentru intoxicaţii cu alcool etilic a fost format din 50 pacienţi, 39 bărbaţi (78%) şi 11 femei (22%). Din cei 50 de pacienţi 23 (46%) erau consumatori cronici de alcool.

Scanned with OKEN Scanner

Forma clinică de intoxicaţie acută cu etanol a fost uşoară la 9 pacienţi (18%), medie la 11 pacienţi (22%) şi gravă (comă alcoolică) la 30 (60%).

Alcoolemia a prezentat valori între 0,5 – 1,5 mg/dl în 14 cazuri (28%), între 1,5 – 2,5 mg/dl în 13 cazuri (26%) şi peste 2,5 mg/dl în 23 de cazuri (46%). Astfel, cei cu alcoolemii mari, peste 2,5 mg/dl, au prezentat come alcoolice (forme clinice grave de intoxicaţie).

La internare, valorile glicemiei erau normale în 31 cazuri (62%), s-au înregistrat hipoglicemii în 6 cazuri (12%) şi hiperglicemii în 13 cazuri (26%). Atingerea hepatică (citoliză, GGT crescută) a fost prezentă în 17 cazuri (34%).

TTGO nu s-a efectuat la 6 pacienţi (12%), care au prezentat hipoglicemie de la internare. Dintre cei la care s-a efectuat, la 16 (32%) s-a prezentat după o curbă normală, la 5 (10%) - curbă normală, cu hipoglicemie tardivă, 7 cazuri (14%) - curbă plată, 4 cazuri (8%) - curbă plată, cu hipoglicemie tardivă, 5 cazuri (10%) - curbă de tip diabetic, 5 cazuri (10%) - scăderea toleranţei la glucoză şi 2 cazuri - curbă neinterpretabilă.

Dacă considerăm global curbele cu hipoglicemie tardivă (curba normală cu hipoglicemie tardivă sau disociată şi curba plată cu hipoglicemie tardivă), curbele cu hiperglicemie (curba diabetică şi cea de scădere a toleranţei la glucoză), curba plată şi cea normală separat, se constată că hipoglicemia s-a evidenţiat la 27% din aceşti pacienţi (fig.IX.11).[40]

Lotul 2 – 110 subiecţi cu intoxicaţii acute cu alcool etilic, a fost evaluat şi rezolvat în U.P.U. Dintre aceştia, 80 erau bărbaţi (72,73%) şi 30 (27,27%) femei, 52 (7,27%) fiind etilici cronic.

Forma clinică de intoxicaţie a fost uşoară în 42 cazuri (38,18%), medie în 61 cazuri (54,45%) şi gravă la 7 cazuri (6,36%).

Alcoolemia s-a situat între 0,5-1,5 mg/dl - 30 cazuri (27,27%), între 1,5-2,5 mg/dl - 44 cazuri (40%) şi peste 2,5 mg/dl la 36 cazuri (32,73%).

Glicemia la internare a fost normală la 53 cazuri (48,18%), hipoglicemia s-a înregistrat la 29 cazuri (26,36%) şi hiperglicemie în 28 cazuri (25,45%).

În 29 cazuri (26,36%) a fost prezentă şi atingerea hepatică. Cei care au prezentat atingere hepatică (prin consum cronic de alcool sau de altă cauză), au prezentat şi hipoglicemie, ceea ce face afectarea hepatică un factor de risc în apariţia hipoglicemiei (fig.IX.12).

Lotul martor – lotul 3 a fost constituit din 50 pacienţi (38 bărbaţi şi 12 femei), etilici cronici cu hepatopatii cronice de etiologie etanolică. Privind vârsta, 10 erau în grupa de vârstă 30-39 ani, 19 cazuri în grupa de vârstă 40-49 ani, 16 – 50-59 ani şi 5 pacienţi peste 69 de ani.

Forma clinică a hepatopatiilor: 10 cazuri cu hepatită cronică agresivă, 12 steatoze hepatice, 24 ciroze hepatice compensate şi 4 hepatite cronice persistente.

Valoarea glicemiei la internare a fost normală la 48 din cei 50 pacienţi şi 2 pacienţi au prezentat valori glicemice peste 126 mg/dl (hiperglicemie). Citoliza a fost prezentă la 37 din 50 pacienţi. Markerii etilismului cronic (GGT crescută, VEM), au fost prezenţi la toţi cei 50 pacienţi, toţi având recunoscut anamnestic consumul cronic de alcool, iar chestionarul CAGE a confirmat acest lucru.

Scanned with OKEN Scanner

Menţionăm că TTGO s-a făcut la aceşti pacienţi de la internare (practic a doua zi de spitalizare, cu acordul lor), iar aspectele înregistrate sunt prezentate în figura IX.11.

Curbele la care s-a înregistrat hipoglicemie (normală cu hipoglicemie tardivă sau disociată şi plată cu hipoglicemie tardivă) s-au considerat împreună.

Se constată ponderea mai mare a curbelor patologice la această categorie de etanolici cronici, la care există o patologie asociată, hepatică şi/sau pancreatică, cunoscându-se efectele alcoolului în toxicitatea cronică. Doar 4% din etilicii cronic au curbe de aspect normal, deşi testarea s-a făcut în condiţii de abstinenţă, restul prezentând fie curbe de tip hipoglicemic (38%), fie de tip hiperglicemic (diabetic 10%, STGO 28%), fie curbe plate (20%).

La pacienţii din lotul 1, faptul că testarea s-a făcut în condiţii în care nu a fost prezentă afectarea hepatică sau pancreatică la toţi pacienţii (56% fiind între 16 şi 39 ani), faptul că nu toţi erau şi consumatori cronici, deci nu avem un efect toxic cronic ci doar unul acut, a determinat o altă pondere a tipurilor de curbe înregistrate, 35% fiind normale, 16% curbe plate, 27% curbe de tip hipoglicemic şi 22% curbe de tip hiperglicemic (diabetic sau STGO). Aşa cum am mai spus, ingestia de alcool poate provoca fie o hiperglicemie, fie dimpotrivă o hipoglicemie. Efectul hiperglicemiant ar apărea când există suficient glicogen în ficat şi este proporţional cu cantitatea de alcool ingerat. Efectul hiperglicemiant iniţial, atribuit unei acţiuni hormonale indirecte, este urmat de o scădere constantă a glicemiei, consecutivă perturbării sistemului redox hepatic. La alcoolici, datorită excesului de NADH este blocată neoglucogeneza din acid lactic şi alanină, astfel explicându-se predispoziţia spre hipoglicemie, mai ales când depozitele de glicogen sunt epuizate.

Aşa cum evidenţiază fig.IX.11, aproape toţi pacienţii cu hepatopatie cronică alcoolică din lotul nostru au curbe diferite de normal. Curba plată reprezintă expresia hiperinsulinismului care se întâlneşte frecvent în stadiile iniţiale ale diabetului zaharat (prediabet, diabet zaharat latent sau chimic), fiind o manifestare fiziologică doar la copii. Toate aceste curbe înregistrate sunt expresia tulburărilor de metabolism glucidic întâlnite în hepatopatia cronică de etiologie alcoolică. La pacienţii alcoolici din lotul martor sunt mai frecvente curbele de tip hipoglicemic (remarcăm faptul că această hipoglicemie a fost depistată tardiv, la 4-5 ore de la încărcarea cu glucoză), un procent redus de pacienţi prezentând curbe normale sau de tip diabetic.

Curbele înregistrate la lotul nostru cu hepatopatii cronice de etiologie alcoolică, mai ales cea normală cu hipoglicemie tardivă (sau disociată) şi cea plată cu hipoglicemie tardivă, sunt elemente care nu ar apare la o testare uzuală (TTGO doar cu 3 determinări – à jeun, la 1 oră şi la 2 ore). Ele au o semnificaţie deosebită, fiind expresia unor anomalii mult mai profunde, de alterare a producţiei hepatice de glucoză, prin prăbuşirea rezervelor glicogenice şi/sau enzimatice hepatice, exprimate prin apariţia acestor hipoglicemii la 3-4-5 ore postprandial.

Atât aspectul de curbă plată, cât şi prezenţa hipoglicemiei tardive, elemente care ar fi rămas nediagnosticate în afara efectuării TTGO prelungit, evidenţiază un exces de insulină, responsabilă de hipoglicemie, în prezenţa unui parenchim afectat. Acest eveniment este relativ frecvent, dar ignorat, statusul hipoglicemic al bolnavilor cu hepatopatii cronice de etiologie alcoolică (de exemplu ciroză alcoolică) forţând supralicitarea celorlalte metabolisme, proteic în special, pentru obţinerea de energie.

Scanned with OKEN Scanner

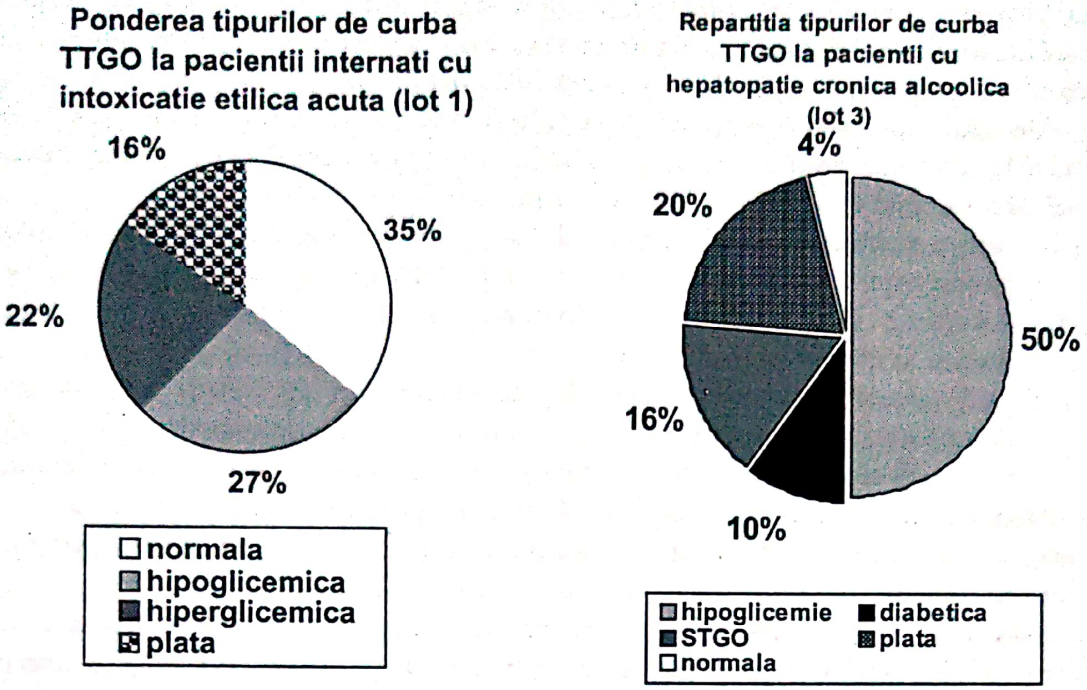


Fig.IX.11. Aspect comparativ al curbelor TTGO prelungite la 6 ore la pacienţi intoxicaţi acut cu alcool etilic - lotul 1 (stânga) şi la alcoolicii cronici cu boală hepatică alcoolică – lotul 3 (dreapta).

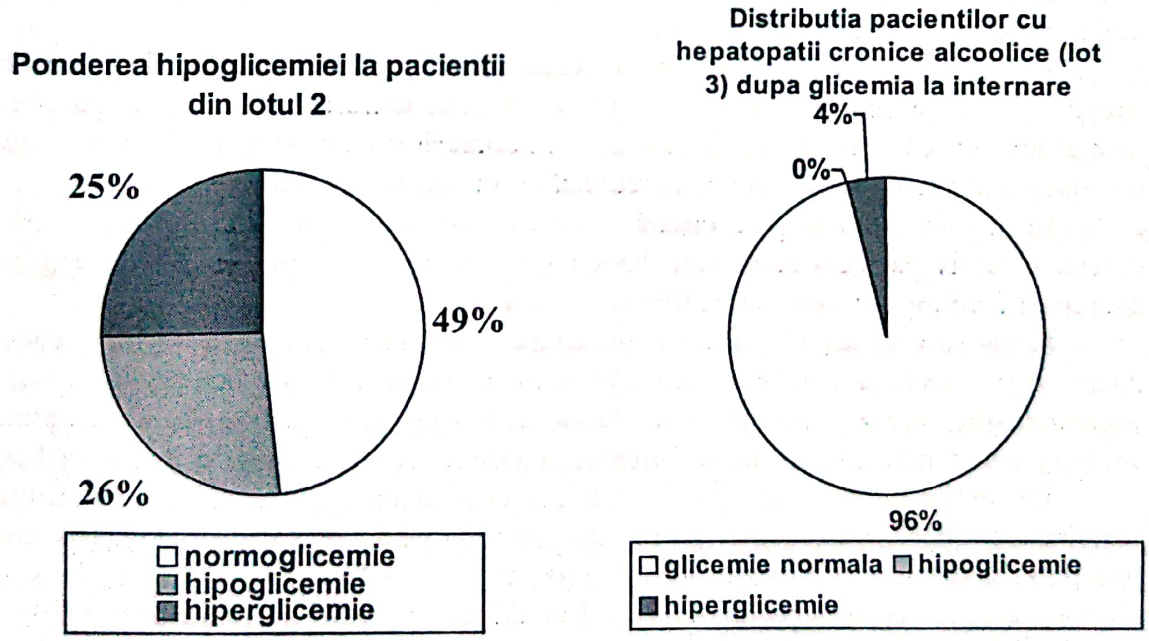


Fig.IX.12. Ponderea hipoglicemiei la internare la pacienţii cu etilism acut rezolvaţi în U.P.U. – lotul 2 (stânga) şi la pacienţii cu hepatopatii cronice alcoolice - lot 3 (dreapta).

Scanned with OKEN Scanner

Ficatul alcoolic exprimat sub forma hepatitei cronice alcoolice, dar mai ales sub forma cirozelor hepatice micronodulare, prezintă particularităţi metabolice legate de efectele alcoolului atât asupra echipamentelor enzimatice hepatocelulare, cât şi asupra celulelor beta pancreatice şi implicit asupra insulinosecreţiei.

Alcoolul, dar mai ales metaboliţii săi (acetaldehida şi acetatul) şi excesul de NADH şi NADPH alterează profund căile metabolice glucidice, lipidice şi proteice. Alcoolul "per se" are un efect antiinsulinic prin cel puţin 2 mecanisme:

⇒ prin agresiune directă asupra celulelor betainsulare, cu instalarea în timp a pancreatitei cronice calcifiante şi a amiloidozei pancreatice (putându-se face o apropiere între prezenţa amiloidului pancreatic, frecvent în pancreasul diabeticilor tip II şi hialinul hepatic);

⇒ prin creşterea concentraţiei de catecolamine (cu efect hiperglicemiant demonstrat) ca urmare a hipersecreţiei medulosuprarenalei, a inhibiţiei recaptării sinaptice a noradrenalinei şi a inhibării degradării catecolaminelor.

Alcoolul induce rezistenţă periferică la insulină prin anomalii de utilizare a glucozei, având efect direct asupra volumului mitocondriilor şi asupra enzimelor glicolitice musculare, atrofie a tipului II de fibre musculare, malnutriţie.

Excesul de NADH are efect hiperglicemiant, prin scăderea utilizării glucozei (blocarea ciclului Krebs) şi prin creşterea producţiei hepatice de glucoză, ca urmare a accentuării glicogenolizei. Hipoglicemia poate surveni fie la ingestia de alcool "à jeun", fie în condiţiile depleţiei de glicogen hepatic, procesul de neoglucogeneză fiind alterat.[17]

Această paletă, extrem de complexă, a anomaliilor biochimice explică varietatea expresiei metabolice în suferinţa hepatică de etiologie alcoolică: hipoglicemia, scăderea toleranţei la glucoză, diabetul zaharat.

Hipoglicemia este expresia fie a excesului de insulină, nemetabolizată de ficatul alterat, fie a lipsei depozitelor de glicogen şi a incapacităţii procesului de neoglucogeneză de a contribui la homeostazia glicemică prin utilizarea substratelor neglucidice, enzimele neoglucogenetice fiind afectate de consumul cronic de alcool etilic.

În stadiile avansate, de ciroză hepatică alcoolică cu insuficienţă hepatocelulară severă, chiar la pacienţi cunoscuţi diabetici, poate surveni hipoglicemia, ca expresie a alterărilor profunde şi ireversibile hepatocelulare.

Scăderea toleranţei la glucoză, depistată numai prin efectuarea TTGO, sugerează diminuarea activităţii insulinei, mai ales prin alterarea secreţiei de insulină, secundar agresiunii directe exercitată de către alcool asupra celuleor beta pancreatice. Ignorarea acestei etape conduce la spolierea funcţională pancreatică, cu apariţia diabetului zaharat.

Un studiu randomizat asupra a 100 pacienţi selectaţi dintre clienţii unui centru de reabilitare al etilicilor cronici, unde TTGO prelungit pe 6 ore s-a efectuat de asemenea la internare, comunică o rată de 60% a curbelor de tip hipoglicemic la aceşti bolnavi, curbele de tip diabetic şi prediabetic fiind întâlnite la 13% dintre pacienţi, restul de 27% prezentând curbe plate.[41] Constatăm ca există similitudini între rezultatele acestui studiu şi studiul propriu, remarcând procentul extrem de redus de curbe TTGO normale la această categorie de pacienţi cu etilism cronic şi boală hepatică alcoolică şi faptul că hipoglicemia se evidenţiază tardiv, dincolo de determinările „clasice" la 1 şi 2 ore ale TTGO. Fenomenul hipoglicemic ar putea fi ignorat dacă testul nu este urmărit în

Scanned with OKEN Scanner

continuare, până la 5-6 ore, astfel că tulburările de glicoreglare la pacienţii cu boală hepatică alcoolică pot să scape unui diagnostic precoce.

Comparaţia curbelor testului de toleranţă la glucoză orală la loturile investigate (1, 2 şi 3) a evidenţiat că frecvenţa curbelor TTGO normale este semnificativ mai mare la lotul de internaţi intoxicaţi cu alcool etilic (36,36%) comparativ cu lotul martor, internaţi cu hepatopatii cronice de etiologie etanolică (4%), p = 0,01 respectiv 0,008.

Frecvenţa curbelor plate cu hipoglicemie tardivă este semnifixcativ mai mare la lotul de internaţi cu hepatopatii cronice de etiologie etanolică (40%) comparativ cu lotul de pacienţi internaţi cu intoxicaţie etilică acută (9,09%) p = 0,008.

Comparaţia între frecvenţele curbelor normale şi ale celor de tip hipoglicemic (cumulate) este prezentată în fig.IX.11. Se constată faptul că dacă subiecţii au fost intoxicaţi acut cu etanol, frecvenţa curbelor normale este semnificativ mai mare decît la lotul de internaţi cu hepatopatii cronice de etiologie etanolică, la care este semnificativ mai mare frecvenţa curbelor de tip hipoglicemic.

Nu apar diferenţe semnificative de frecvenţă a curbelor TTGO în funcţie de sex.

Din compararea frecvenţei cu care apar curbele TTGO asociate cu formele clinice, s-a evidenţiat că la lotul de pacienţi internaţi pentru intoxicaţie cu alcool etilic, curbele neinterpretabile se asociază semnificativ mai frecvent cu formele clinice uşoare (22,22%) faţă de 0% la formele grave (p = 0,01).

Analiza valorilor glicemiei (fig.IX.12), la cazurile la care s-au înregistrat doar glicemii şi nu s-a efectuat TTGO evidenţiază că frecvenţa glicemiei normale este semnificativ mai mare la lotul 3, hepatopatii cronice de etiologie alcoolică (90%), faţă de lotul 1 (62%, p = 0,04) şi lotul 2 (48,18%, p = 0,006). Este deci evident că frecvenţa glicemiilor normale este semnificativ mai redusă la pacienţii intoxicaţi cu alcool etilic rezolvaţi în U.P.U.

Frecvenţa hipoglicemiei la internare este semnificativ mai mare la lotul 2, intoxicaţi cu alcool etilic rezolvaţi în Unitatea de Primire Urgenţe (26,36%), comparativ cu lotul 3, internaţi cu hepatopatii cronice de etiologie etanolică (0%, p = 0,03) şi lotul 1, intoxicaţi cu alcool etilic internaţi (12%, p = 0,02).

Pe număr total de persoane la care s-a măsurat glicemia, frecvenţa glicemiilor normale, a hipoglicemiilor şi hiperglicemiilor nu diferă în funcţie de sex.

Frecvenţa glicemiei normale, dar şi a hiperglicemiilor apare semnificativ mai mare în mediul urban, în timp ce frecvenţa hipoglicemiei este mai mare la pacienţii proveniţi din mediul rural.

Frecvenţa hipoglicemiilor este semnificativ mai mare la formele clinice uşoare şi medii (în procente similare – 40% şi respectiv 41,18%), comparativ cu formele clinice grave (0%, p = 0,0000 şi respectiv 0,0001).

Frecvenţa hiperglicemiei apare semnificativ mai mare în formele clinice grave (17,24%) comparativ cu formele clinice uşoare (3%, p = 0,003).

Dintre curbele TTGO anormale, cu fondul patologic hepatic se asociază semnificativ mai frecvent curbe de tip hipoglicemic 11,90%, plate 8,33% şi de tip diabetic 10%, comparativ cu cele normale (0%, p = 0,01, respectiv 0,02 şi 0,01).

În ce priveşte nivelele valorilor glicemiei, frecvenţa acestora nu diferă semnificativ în funcţie de asocierea lor cu un fond patologic hepatic, ceea ce sugerează faptul că doar determinarea glicemiei bazale la un moment dat este insuficientă pentru depistarea tulburărilor de glicoreglare la aceşti pacienţi. Astfel, deşi pacienţii din lotul martor au

Scanned with OKEN Scanner

prezentat la internare în proporţie de 96% glicemia normală, totuşi doar 4% au prezentat curbe TTGO de tip normal, restul fiind curbe patologice.

La un nivel al alcoolemiei între 0,5 - 2,5 mg/dl, frecvenţa tipurilor de curbe nu diferă semnificativ statistic.

La un nivel al alcoolemiei de peste 2,5 mg/dl, apare semnificativ mai frecvent scăderea toleranţei la glucoză (50%) comparativ cu frecvenţa curbelor normale (18,18%, p = 0,02), a curbelor de tip diabetic (11,11%, p = 0,02), a curbelor plate (15%, p = 0,03) şi a curbelor dubioase, neinterpretabile (0%, p = 0,04).

În ce priveşte glicemia, la un nivel al alcoolemiei între 0,5 – 1,5 mg/dl, s-a asociat semnificativ mai frecvent hipoglicemia (40%) comparativ cu glicemia normală (14,69%, p = 0,0003) şi hiperglicemia (16,28%, p = 0,008), majoritatea acestora fiind hipoglicemii alcoolice à jeun (fig.IX.13).

La un nivel al alcoolemiei între 1,5 – 2,5 mg/dl, apar semnificativ mai frecvent glicemiile anormale: hiperglicemia (46,51%) semnificativ mai mare decît frecvenţa glicemiei normale (17,48%, p = 0,0005) şi hipoglicemia (42,5%) semnificativ mai mare decît frecvenţa glicemiei normale (17,48%, p = 0,0001). [39]

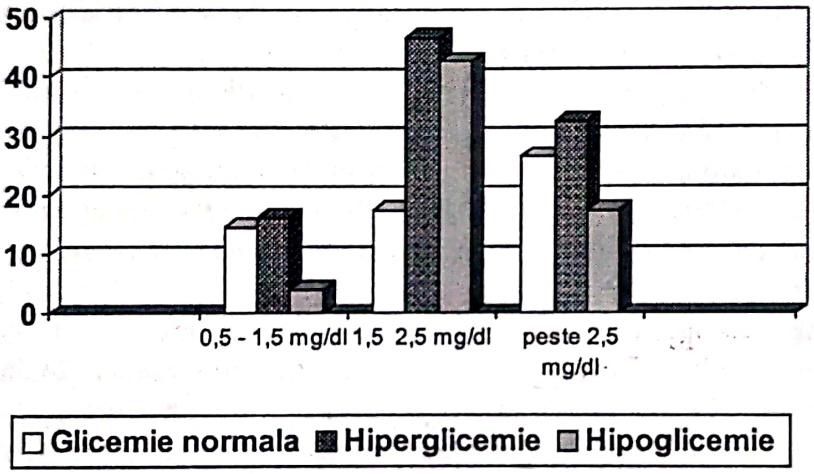


Fig.IX.13. Nivelul alcoolemiei în relaţie cu glicemia [39]

Se pare că valorile glicemiei sunt mai sensibile la nivelul alcoolemiei în comparaţie cu curbele TTGO.

Etilismul cronic se asociază semnificativ mai frecvent cu curbe TTGO de tip hipoglicemic (40,62%) comparativ cu curbele normale (22,73%, p = 0,04). Referitor la loturile la care s-a măsurat glicemia, şi aici etilismul cronic se asociază semnificativ mai frecvent (80%) cu hipoglicemie, comparativ cu glicemia normală (25,17%, p = 0,0000) şi hiperglicemia (27,91%, p = 0,0000).

Am cumulat frecvenţa curbelor TTGO de tip hipoglicemic şi frecvenţa hipoglicemiilor la fiecare lot investigat şi am comparat procentele corespunzătoare frecvenţei fenomenului hipoglicemic la loturile investigate.

Din compararea frecvenţei fenomenului hipoglicemic la loturile investigate (fig.IX.14), a rezultat că fenomenul hipoglicemic apare a fi semnificativ mai frecvent la cazurile internate cu hepatopatii cronice de etiologie alcoolică (50%), la cei internaţi

Scanned with OKEN Scanner

pentru intoxicaţii cu alcool etilic (30%) şi la cei intoxicaţi cu alcool etilic rezolvaţi în Unitatea de Primire Urgenţe (26,36%).

Studiul efectuat a folosit pentru prima dată TTGO prelungit la 6 ore pentru diagnosticul hipoglicemiilor toxic-induse din intoxicaţia acută etilică. Curbele de tip hipoglicemic evidenţiate de TTGO prelungit la 6 ore apar semnificativ mai frecvent la pacienţii din mediul rural comparativ cu cei din mediul urban.

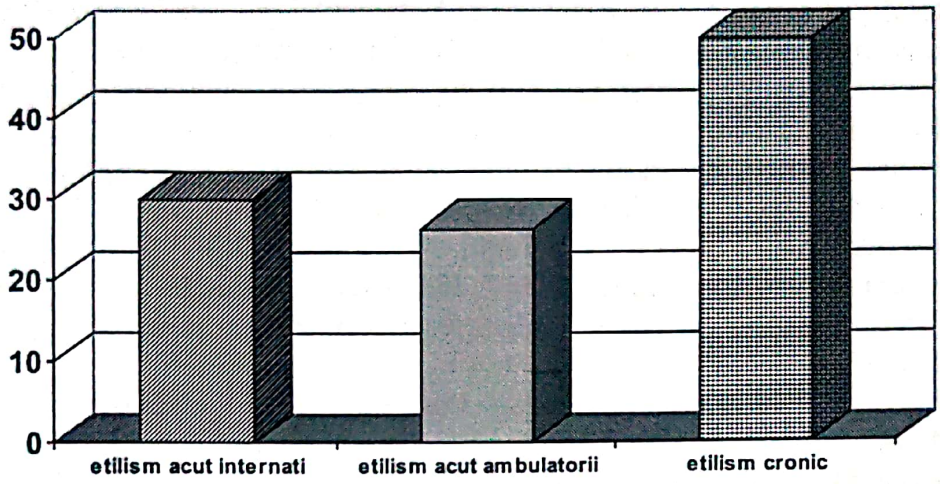


Fig.IX.14. Frecvenţa fenomenului hipoglicemic la loturile studiate

Etilismul cronic se asociază semnificativ mai frecvent cu curbe TTGO de tip hipoglicemic, comparativ cu curbele normale sau cu hipoglicemie, comparativ cu glicemia normală sau hiperglicemie.

Confirmarea intoxicaţiei cu etanol acute şi/sau cronice ca factor de risc pentru hipoglicemie obligă la investigaţii pentru a o căuta şi trata, la orice pacient care se prezintă la spital cu etilism acut, mai ales dacă acesta apare pe fond de etilism cronic sau dacă are o hepatopatie preexistentă.

Este necesară supravegherea pacienţilor cu intoxicaţie acută cu alcool etilic mai multe ore după internare, pentru a surprinde şi trata hipoglicemiile ce apar mai târziu în evoluţie (la 3, 4 sau 5 ore după internare), mai ales la pacienţii cu afectare hepatică preexistentă, în vederea unui tratament prompt al acestui fenomen.[39, 40]

BIBLIOGRAFIE

1. Adinoff B.H. – Pituitary-adrenal axis disturbances in alcohol dependence, Alcohol Health & Research World, 1: 67-72, 1998.
2. Alson R., Jobe D. – Alcoholic Ketoacidosis from Emergency Medicine/Endocrine and Metabolic, eMedicine Journal, May 4, Vol. 2, Nr. 5, 2001.
3. Arnon R., Esposti S.D., Zern M.A. – Molecular aspects of alcohol-induced liver disease, Alcohol Clin.Exp.Res., 16, 23–29, 1992.
4. Badger T.M., Ronis M.J.J., Hierd G., Cimino C., Hakkak R., Korourian S., Rowlands C., Bottje W. – GSH, GSSG and Alcohol-Induced Liver Damage in Male Rats. FASAB J., 14(4):351.3, 2000.

Scanned with OKEN Scanner

5. Baraona E. et al. – Effects of alcoholic liver injury on liver and serum lipids. Hepatology; 5:1048, 1985.
6. Beliş V. – Aspecte toxicologice, clinice şi medico-legale în etilism, Ed. Medicală, 1988.
7. Bertone G., Dianzani M.U. – Inhibition by aldehydes as a possible further mechanism for glucose-6-phosphatase inactivation during CCl_4 poisoning, Chem.Biol.Interact. 19: 91-100, 1977.
8. Boişteanu P., Chiriţă V., Şelaru M., Cotrău M., Astărăstoaie V., Scripcaru Ghe. – Rolul peroxizomilor în metabolismul alcoolului pe calea non-ADH. Activitatea enzimei catalaza la alcoolici şI nealcoolici. Psihiatria şi condiţia umană-evocări, bioetică, alcoolism-implicaţii biopsihosociale, Ed. Psihomnia, Simpozion Socola 1905-1995.
9. Bologa Cristina, Frasin M., Hurjui Valeria, Lionte Cătălina, Petriş O., Şorodoc L. – Urgenţe toxicologice în practica medicală, Ed. Cantes, 1998.
10. Brecher A.S., Melissa D. Lahti – A hypothesis linking hypoglycemia, hyperuricemia, lactic acidosis and diminishing of neoglucogenesis in alcoholics with inactivation of glucose-6-phosphatase by acetaldehyde, Alcohol, vol.13, nr.6, 553-557, 1996.
11. Brun J.F., Fedou C., Mercier J. – Postprandial reactive hypoglycemia, Diabetes Metab, 26(5):337-51, 2000.
12. Burge M.R., Ziese T.M., Sobhy T.A., Rassam A.G., Schade D.S. – Low-dose ethanol predisposes elderly fasted patients with type 2 diabetes to sulfonylurea-induced low blood glucose, Diabetes Care 22(12): 2037-43, 1999.
13. Chao Y.C., Liou S.R., Chung Y.Y., Tang H.S., Hsu C.T., Li T.K., Yin S.J.- Polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenase genes and alcoholic cirrhosis in chinese patients, Hepatology, 19:360-6, 1994.
14. Cornuţiu G. – Patologia alcoolică psihiatrică, Ed. M.Eminescu, Oradea, 1994.
15. Czyzyk A., Lao B., Szutowski M., Szczepanic Z., Muszynski J. – Enhancement of alcohol-induced hypoglycaemia by H2-receptor antagonists, Arzneimittelforschung 1997,47(6):746-749.
16. Denmark L.N. – The investigation of beta-hydroxybutyrate as a marker for sudden death due to hypoglycemia in alcoholics, Forensic Science International, 62(3):225-32, 1993.
17. Dincă Mihaela, Georgescu E.F. – Homeostazia glicemică în boala cronică hepatică, Fundaţia Scrisul Românesc, 1999.
18. Doty C.I. – Toxicity, Ethanol from Pediatrics/Toxicology, eMedicine Journal, vol.2, nr.7, 2001.
19. Egland G. Ann, Landry D.R. – Toxicity, Alcohols, eMedicine Journal, Vol. 3, Nr. 4, 2002.
20. Gaches F., Freneau E., Le Gall S., Le Moullec N., Evrin M., Schwager J.C. – Clinical, biological and developmental aspects of alcoholic ketoacidosis, Presse Med, 25(20): 924-928, 1996.
21. Georgescu M. – Bolile ficatului, Ed. Aius, 1996.
22. Gherasim L. (sub red.) – Medicină internă. Bolile cardiovasculare şi metabolice,vol.2, Ed. Medicală, 1996.

Scanned with OKEN Scanner

23. Gherasim L.(sub red.) - Medicină internă. Bolile digestive hepatice şi pancreatice, vol.3, Ed. Medicală, 1999.
24. Grigorescu M., Pascu O. – Tratat de gastroenterologie clinică, vol.2, Ed. Tehnică, 1997.
25. Gugler R., Hartmann M., Rudi J., Brod I., Huber R., Steinijans V.W. – Lack of pharmacokinetic interaction of pantoprazole with....Br.J Clin.Pharmacol. 42:249-252, 1996.
26. Hâncu N., Roman G., Duma L. et al – Utilizarea statinelor în controlul dislipidemiilor, Infomedica, 4(50):6-9, 1998.
27. Hill D.B., Marsano, LS, McClain, CJ. – Increased plasma interleukin-8 concentrations in alcoholic hepatitis. Hepatology; 18:576, 1993.
28. Hitender Jain, Sushil Beriwal, Shailender Singh – Alcohol induced ketoacidosis, severe hypoglycemia and irreversible encephalopathy. Med Sci Monit. 8(11):CR77-79, 2002.
29. Huang Y.S., Chan C.Y., Wu J.C., Pai C.H., Chao Y., Lee S.D. – Serum levels of interleukin-8 in alcoholic liver disease: relationship with disease stage, biochemical parameters and survival, J.Hepatol., 24:377-84, 1996.
30. Jones A.W. – Measuring and reporting the concentration of acetaldehyde in human breath, Alcohol Alcohol, 30;271-285, 1995.
31. Jones A.W., Holmgren P. – Comparison of blood-ethanol concentration in deaths attributed to acute alcohol poisoning and chronic alcoholism, J Forensic Sci. 48(4):874-9, 2003.
32. Lamminpaa A. – Alcohol intoxication in childhood and adolescence, Alcohol Alcohol, Jan;30(1):5-12, 1995.
33. Lieber C.S. – Alcohol: its metabolism and interaction with nutrients, Annu.Rev.Nutr. 20: 395-430, 2000.
34. Lieber C.S. – Medical Disorsers of Alcoholism, Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston, N.E.J.of Medicine, nr. 16, vol. 333, 1995.
35. Lieber C.S. – Role of oxidative stress and antioxidant therapy in alcoholic and nonalcoholic liver diseases, Adv. Pharmacol., 38, 601-28, 1997.
36. Lin R.C, Dai J., Lumeng L., Zhang M. – Serum low density lipoprotein of alcoholic patients is chemically modified in vivo and induces apolipoprotein E synthesis by macrophages. J Clin Invest; 95: 1979–86, 1995.
37. Lionte Cătălina – Hipoglicemia în intoxicaţii acute exogene cu răsunet hepatic, Teză de doctorat, U.M.F."Gr.T.Popa" Iaşi, 2002.
38. Lionte Cătălina, Bologa Cristina, Petriş O., Frasin M. – Hipoglicemia în intoxicaţia acută cu alcool etilic. Revista Fiziologia, vol. 10, supl.1, pg.98-99, 2000.
39. Lionte Cătălina, Hurjui J. – Relaţia alcoolemiei cu hipoglicemia alcoolică, Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iaşi, vol. 107, Supl. 2, pg. 135-140, 2003.
40. Lionte Cătălina, Hurjui J. – Studiul hipoglicemiei în intoxicaţia acută cu etanol, Rev Med Chir Soc Med Nat Iaşi, vol.107, nr.1, Supl. 1, pg. 277-281, 2003.
41. Mathews Larson Joan – Hypoglycemia and Alcoholism, Seven Weeks to Sobriety, Villard Books, Random House Inc. ISBN 0-449-00259-4, 1991-2000.
42. McGee J.O.D., Isaacson P.G., Wright N.A.(eds.) – Oxford Textbook of Pathology, vol..2.a. Pathology of systems, 1992.
43. Mincu I., Ionescu-Târgovişte C. – Hipoglicemiile, Edit. Medicală, 1990.

Scanned with OKEN Scanner

62. Thurman R.G. – Control of drug and ethanol metabolism, Univ.of NC at Chapel Hill, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. http://www.med.unc.edu/wrkunits/1dean/research/Thurman395.html, 2000.
63. Tiengo A., Fedele D., Dolzani L., Ancona E., Muggeo M., Crepaldi G. – Hormonal counterregulation in ethanol-induced hypoglycemia – Glucagon and cortisol secretion in pigs, Horm.Metab.Res, 6:106-11, 1976.
64. Voicu V.A. - Toxicologie clinică, Ed. Albatros, 1997.
65. Yang C.C., Yang L.Y., Deng J.F. – Hypoglycemia following ethanol ingestion in children: report of a case; J of the Formosan Med Assoc; 94(5):267-70; 1995.
66. Yost DA. – Acute care for alcohol intoxication. Postgrad Med;112(6):14-26, 2002.
67. *** Journal d'alcoologie (Paris) (ISSN : 0999-5552) Université de la Réunion SCD (vol.35, no. 1, 1990-1991).

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL X. HIPOGLICEMIILE SECUNDARE INSUFICIENȚEI HEPATICE ACUTE DE CAUZĂ TOXICĂ.

X.1. Insuficienţa hepatică acută – date generale de diagnostic şi terapie.

Insuficienţa hepatică acută (IHA) sau fulminantă este un sindrom caracterizat prin asocierea encefalopatiei hepatice cu semne de insuficienţă hepato-celulară (icter şi coagulopatie) şi adesea cu semne de suferinţă multisistemică, instalate la un pacient cu o boală hepatică acută, la care nu se cunoştea existenţa unei boli hepatice anterioare. Insuficienţa hepatică acută poate fi şi modul de prezentare al unei hepatopatii cronice asimptomatice: hepatita autoimună, boala Wilson sau suprainfecţia cu virus delta a unei hepatite cronice active B.[16]

Definiţia include de obicei un interval de timp de 8 săptămâni de la debutul icterului. În orice caz, trebuie făcută o distincţie între insuficienţa hepatică fulminantă, dezvoltată în 2 săptămâni şi insuficienţa hepatică sub-fulminantă, dezvoltată între 2 şi 8 săptămâni de la debutul icterului. Distincţia este importantă în descrierea evoluţiei. Decizia de transplant hepatic trebuie luată mai rapid în cazul unui pacient cu insuficienţă hepatică fulminantă, comparativ cu unul cu insuficienţă hepatică sub-fulminantă.[37]

Insuficienţa hepatică acută nu este o condiţie rară, iar evoluţia rapidă, impredictibilă, prezenţa a numeroase complicaţii şi dificultatea tratamentului fac din ea una din urgenţele majore, de o mare complexitate în hepatologie. Spectrul etiologic al IHA este foarte larg, fiind dominat de hepatitele virale, toxice şi medicamentoase (tabel X.1.).

Hepatita toxică produsă de Paracetamol este una din cauzele majore de IHA în ţările vestice, fiind condiţionată în principal de doză (ingestie în scop de suicid a 12-50 g), însă toxicitatea Paracetamolului poate fi potenţată de suprimarea alimentaţiei, administrarea de medicamente inductoare ale citocromului P450 şi ingestia de alcool (doze terapeutice de Paracetamol, în combinaţie cu consumul de alcool şi administrarea de medicamente inductoare enzimatice, în special antiepileptice).

Gama medicamentelor care pot determina insuficienţă hepatică acută prin mecanisme idiosincrazice, este foarte largă (tabel X.2).

Patogenic, IHA reprezintă o prăbuşire a funcţiilor hepatocelulare, determinate de o necroză acută a hepatocitelor, în urma unor agresiuni toxice, virale, ischemice sau de altă natură. Necroza hepatocelulară extensivă constituie substratul IHA determinate de cauze virale şi agresiuni toxice. Necroza eozinofilică panacinară sau zonală, cu modificări inflamatoare minore este sugestivă pentru etiologia toxică (paracetamol, CCl_4, Amanita). Steatoza microveziculară extinsă reprezintă substratul morfologic al IHA în cadrul ficatului gras de sarcină, sindromului Reye, după administrarea de doze mari de Tetraciclină, tratament cu acid valproic sau cu unele antiinflamatorii nesteroidiene (pirprofen).

Tabloul clinic are ca substrat encefalopatia hepatică şi edemul cerebral, care sunt două complicaţii ale IHA cu patogeneză distinctă, dar cu expresie clinică superpozabilă. Alte manifestări clinice prezente sunt cele ale insuficienţei hepato-celulare (icter, sângerări cutaneo-mucoase), hipertensiunea portală şi ascita, oligoanuria (are ca substrat insuficienţa renală funcţională, sindromul hepato-renal sau nefrotoxicitatea medicamentoasă), tahipneea cu hiperventilaţie înlocuită în evoluţie de detresă respiratorie

Scanned with OKEN Scanner

şi apnee, EPA necardiogen (la peste 30% din bolnavii în comă de gradul IV, din intoxicaţia cu Paracetamol), hipertensiunea arterială sistolică (indicator al agravării edemului cerebral la cei cu IHA), tulburări de ritm induse de diselectrolitemii, tulburări metabolice între care hipoglicemia este o complicaţie frecventă şi gravă prin potenţialul de agravare a manifestărilor cerebrale (tabel IX.3).

Tabel X.1. Cauzele insuficienţei hepatice acute (după [16, 35, 37])

Hepatite acute virale	• Hepatita acută A. • Hepatita acută B; Reactivarea hepatitei virale B. • Coinfecţia şi suprainfecţia hepatitei B cu virusul delta. • Hepatita acută C (in special infecţia dublă B şi C). • Hepatita acută E (mai ales la gravide). • Hepatite acute produse de alte virusuri (Herpes simplex 1 si 2, virus Varicella-Zosterian, Citomegalvirus, virusul Epstein-Barr, virusul Herpes uman 6, adenovirusuri, virusul sinciţial).
Hepatite acute toxice	• Solvenţi organici (CCl_4, tricloretilen, cloroform, 2-nitropropan). • Fosfor. • Intoxicaţie cu ciuperci necomestibile (Amanita Phalloides). • Infuzii şi decocturi utilizate în medicina tradiţională (alcaloizi de pirolizidină din Senecio, fulvine din Crotolaria fulva).
Hepatite acute medicamentoase	• Supradozaj de Paracetamol. • Prin mecanisme idiosincrazice (vezi tabel X.2.).
Cauze vasculare	• Necroza hepatocelulară hipoxică. • Obstrucţie sinusoidală cu ischemie consecutivă (boală veno-ocluzivă). • Infiltraţie malignă masivă a ficatului. • Sindromul Budd-Chiari acut.
Cauze metabolice sau genetice	• Boala Wilson. • Deficitul de ornitin-transcarbamilază (la un heterozigot). • Sindromul Reye. • Oxidare deficitară a acizilor graşi.
Hepatite autoimune	• Tip1; tip 2. • Hepatită seronegativă. • Hepatită cu celule gigante asociată cu anemie hemolitică autoimună. • Hepatită autoimună asociată cu sindrom autoimun poliglandular. • Sindrom overlap (hepatită autoimună şi colangiopatie autoimună).
Boli hepatice asociate sarcinii	• Ficatul gras de sarcină. • Sindromul HELLP (HEmolysis, Low liver tests, Low Platelets = hemoliză, enzime hepatice crescute, trombocitopenie).
Diverse (rare)	• Rejetul acut de grefă hepatică. • Hepatectomia parţială (> 80% din parenchimul hepatic pe ficat necirotic, > 50% pe ficat cirotic). • Infecţii bacteriene severe.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel X.2. Etiologia hepatitelor acute medicamentoase(după [20])

Cauze puţin frecvente:	Anestezice (halotan, enfluran, izofluran), izoniazida, valproat, fenitoina, sulfamide, propiltiouracil, amiodarona, disulfiram, dapsona.
Cauze rare:	Carbamazepina, ofloxacina, ketoconazol, lisinopril, labetalol, imipramina, interferon alfa, acid nicotinic, etopozid (VP-16), flutamidă.
Cauze sinergice:	Alcool + Paracetamol, Trimetoprim + Sulfametoxazol, Rifampicina+Izoniazida, Paracetamol+Izoniazida, Amoxicilina+Acid clavulanic.

Tabel X.3. Examenul clinic şi explorările uzuale în IHA (după [21, 22])

Elementul urmărit	Rezultatul obţinut
Examen fizic	• hiperventilaţie; • tahicardie, hipotensiune arterială; • agitaţie ce progresează spre comă; • midriază fixă; • tulburări respiratorii; • icter, echimoze spontane; • scăderea matităţii hepatice; • ascită, edeme periferice (cazuri cu IHA subfulminantă).
Probe biologice	• timp de protrombină – alungit de regulă peste 3 sec; • trombocite – scăzute frecvent sub 100000/mmc; • determinarea gazelor sanguine – evidenţiază alcaloza respiratorie secundară hiperventilaţiei centrale; • glicemia – scăzută sub 50 mg/dl; • amoniemia – crescută; • fosfatemia plasmatică – scăzută; • transaminazele – crescute variabil; • creatinina – crescută, cu semnificaţie de prognostic rezervat; • lactatul plasmatic - crescut, cu semnificaţie de prognostic rezervat.

Hipoglicemia se produce prin creşterea insulinei circulante, scăderea neoglucogenezei şi a stocurilor de glicogen, datorită necrozei masive hepatocitare, precum şi prin incapacitatea de glicogenoliză. Manifestările clinice sunt mascate de encefalopatie, iar pentru identificarea hipoglicemiei se impune determinarea orară a glicemiei.[16] Hipoglicemia se întâlneşte la 40% din pacienţii cu insuficienţă hepatică fulminantă, după Sheila Sherlock [37] şi doar la 5% după Buligescu. [9] Poate fi persistentă şi intratabilă. Hipoglicemia poate cauza moarte subită la aceşti pacienţi şi este un aspect al condiţiilor ce pot fi tratate satisfăcător.[37] Febra este prezentă la majoritatea bolnavilor cu hepatită fulminanată în faza de debut a bolii. În stadiile avansate se poate instala hipotermia care indică prezenţa hipoglicemiei sau a stării septicemice, ca şi progresiunea dezordinilor neurologice spre exitus.[9] Terminal se instalează suferinţa multisistemică, realizând un tablou clinic complex.

Înafara antidotului din intoxicaţiile cu acetaminofen şi ciuperci necomestibile, nu există o terapie specifică pentru IHA. Diversele terapii încercate până în prezent, incluzând corticosteroizii, heparina, exsanguinotransfuzia, hemoperfuzia pe cărbune activat, au avut un beneficiu îndoielnic, chiar dacă s-au raportat ocazional cazuri tratate

Scanned with OKEN Scanner

cu succes prin astfel de metode. Recent, PG E1 a fost propusă ca tratament al IHA, dar trialurile controlate nu au confirmat entuziasmul inițial. N-acetilcisteina este azi consacrată în tratamentul IHA din intoxicația cu acetaminofen și în plus, s-a constatat că are un beneficiu la acești pacienți, chiar și când se administrează mai târziu în evoluție, ceea ce ar sugera că poate avea un beneficiu în IHA și de altă etiologie decât intoxicația cu acetaminofen. Este în desfășurare un trial multicentric în S.U.A., pentru a evalua eficacitatea NAC în IHA non-acetaminofen indusă. [21]

În prezent, cea mai bună conduită, până la găsirea unui antidot universal valabil, este tratamentul optim al pacientului comatos, anticipând edemul cerebral cu măsuri terapeutice specifice, prevenind apariția hemoragiilor digestive prin administare de blocante –H2, monitorizând atent statusul hemodinamic (chiar prin urmărirea presiunii arteriale pulmonare) și prin adaptarea unei conduite agresive în fața unei suprainfecții cu germeni oportuniști (tabel X.4.). Acest tratament se bazează pe posibilitatea recuperării spontane, fără sechele a unui procent de bolnavi cu IHA fulminantă sau subfulminantă, în condițiile în care se asigură un tratament de susținere a funcțiilor vitale și se câștigă timp pentru regenerarea hepatică potențială.

Măsurile terapeutice cu caracter etiologic se aplică constant, având o eficiență variabilă, în funcție de cauza IHA și vor fi discutate în fiecare caz particular.

Tabel X.4. Tratamentul IHA cu comă (de cauză toxică) (după [37])

Condiția clinică	Tratament
Encefalopatie porto-sistemică	• Sistarea ingestiei de proteine; • Clismă cu fosfat de 2 ori pe zi; • Evitarea sedării; • Lactuloză 30 ml repetat.
Edem cerebral	• Manitol i.v.; • Hemofiltrare continuă.
Hipoglicemie	• 100 ml glucoză 50% dacă glicemia scade sub 100 mg/dl (determinarea orară a glicemiei); până la 3 litri de glucoză 10% în 24 ore; • 120-200 mEq KCl zilnic (dacă debitul urinar este normal);
Hipocalcemie	• 10 ml de calciu gluconic 10% i.v. zilnic.
Insuficiență renală	• Dializă.
Insuficiență respiratorie	• Intubație orotraheală; • Ventiație mecanică; • Oxigen; • Menținerea gazelor sanguine în limite normale.
Hipotensiune arterială	• Dopamină.
Infecții	• Culturi frecvente; • Evitarea antibioterapiei de rutină, doar antibioterapie specifică, țintit.
Sângerare	• Evitarea punctiilor arteriale; • Cimetidină sau Ranitidină i.v. • Vitamină K 10 mg/zi; • Plasmă congelată proaspătă sau concentrat plachetar.

Scanned with OKEN Scanner

Până în prezent, nici un dispozitiv de asistare a funcţiei hepatice nu s-a dovedit eficient în a îmbunătăţi prognosticul acestor pacienţi. S-au testat în practică diverse modalităţi de suport hepatic temporar, de la cele mai puţin invazive, cum ar fi hemoperfuzia sau hemodializa, sisteme de asistare hepatică extracorporeală ("dializă hepatică"), până la cele mai invazive, cum ar fi transplantul de hepatocite, transplantul heterotopic auxiliar şi în fine, transplantul hepatic ortotopic. Hemoperfuzia şi hemodializa au avut un beneficiu modest în scăderea gradului de comă, dispozitivele de asistare hepatică extracorporeală, constând în cartuşe ce conţin hepatocite vii de la alte specii sau din culturi de ţesuturi, par promiţătoare în susţinerea funcţiei hepatice până la recuperarea spontană sau până la efectuarea transplantului hepatic. Transplantul de hepatocite constă în infuzarea de celule hepatice în peritoneu sau în pulpa splenică. Aceste celule susţin o parte din funcţiile ficatului, până sunt rejectate de către gazdă. Transplantul hepatic auxiliar heterotopic, care constă în plasarea unei grefe hepatice în abdomen, fără îndepărtarea ficatului nativ, poate servi ca o "punte" temporară până la realizarea transplantului hepatic ortotopic, permiţând un interval de 4-6 luni de suport al fucţiilor hepatice, timp în care ficatul nativ se poate recupera. [21, 22]

Transplantul hepatic ortotopic reprezintă o resursă terapeutică majoră, cu condiţia selecţiei riguroase a cazurilor. Practic, sunt candidaţi la transplantul ortotopic hepatic pacienţii cu IHA fulminantă care au prezenţi factori de prognostic nefavorabili (tabel X.5.) şi nu au contraindicaţii pentru transplant (leziuni cerebrale ireversibile, presiunea de perfuzie cerebrală < 40 mmHg peste 2 ore, creşterea susţinută a presiunii intracraniene peste 50 mmHg, şoc septic, boală cardio-pulmonară severă, sindrom de imunodeficienţă câştigată, tromboză extinsă a venei porte şi mezenterice, pancreatită hemoragică severă, alcoolici, toxicomani, subiecţi a căror funcţie hepatică se ameliorează), dar şi cei la care probabilitatea de supravieţuire în absenţa transplantului hepatic nu depăşeşte 20%.

Tabel X.5. Criterii pentru transplantul hepatic în IHA fulminantă (după [21, 31, 37])

IHA după intoxicaţie cu Acetaminofen (criteriile King's College, cu sensibilitate de 69% şi specificitate de 92%)	• pH < 7,30 (indiferent de gradul encefalopatiei); sau • timp de protrombină > 100 s (INR > 7,7)şi creatinină serică > 3,4 mg/dl (300 µmol/l) la pacienţi cu encefalopatie gradul III sau IV.
IHA de altă cauză decât intoxicaţia cu Acetaminofen	• timp de protrombină > 100 s (indiferent de gradul encefalopatiei); sau • oricare 3 din următoarele variabile (indiferent de gradul encefalopatiei): - **vârsta:** sub 10 sau peste 40 ani; - **etiologie:** – hepatită non-A, non-B, hepatită la halotan, reacţii idiosincrazice la droguri; - **durata icterului:** peste 7 zile înainte de debutul encefalopatiei; - **timp de protrombină:** > 50 s; - **bilirubină serică:** > 17,5 mg/dl (300 µmol/l).

Rezultatele sunt variabile în funcţie de etiologie şi alegerea momentului optim pentru transplantare, însă transplantul hepatic reprezintă o alternativă viabilă în

Scanned with OKEN Scanner

tratamentul IHA fulminantă, în ciuda dependenţei de tratament imunosupresiv indefinit (supravieţuirea este de 66% pe statistici cumulative).[16]

X.2. Hipoglicemia în intoxicaţia cu tetraclorură de carbon

Tetraclorura de carbon (CCl_4) a fost utilizată ca solvent în industria chimică şi menajer. Actualmente, tetraclorura de carbon este în general recunoscută ca fiind deosebit de toxică, utilizarea sa fiind din ce în ce mai restrânsă ca solvent, agent de curăţire etc.

Intoxicaţiile sunt adesea accidentale, prin inhalare, în mediu industrial sau în gospodărie (curăţitul hainelor, parchetului), prin contact tegumentar. Ingestia voluntară este mai rară. [16, 28, 30]

X.2.1. Rapel fiziopatologic

Toxicitatea în intoxicaţia acută este foarte ridicată, dozele letale variază la om de la 5-10 ml la 90-100 ml. CCl_4 se absoarbe pe toate căile uzuale de expunere: bronhopulmonar, gastrointestinal sau piele şi se depozitează în grăsimi, ficat şi rinichi. Eliminarea se realizează pe cale pulmonară (50-80%), 4% sub formă de CO_2 pe cale pulmonară sau renală, restul fiind metabolizat. Prin metabolizarea CCl_4 se produce radicalul triclormetil care iniţiază peroxidarea lipidelor. În jur de 67% din doza absorbită este excretată în 24 ore (fig.X.1). [12, 29, 40]

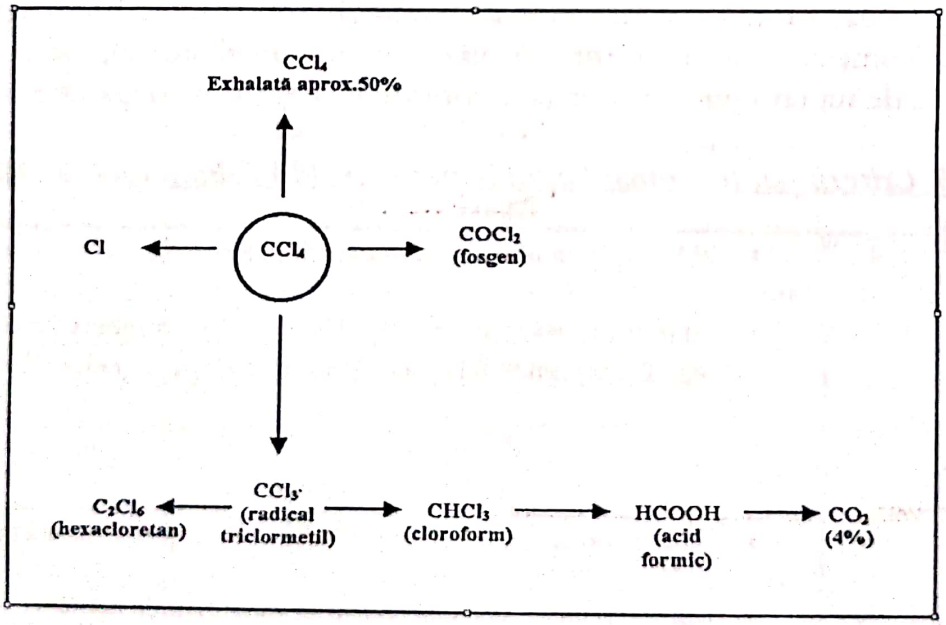


Fig.X.1. Căile de metabolizare şi eliminare ale CCl_4 [40]

CCl_4 este cunoscută în primul rând ca hepatotoxic (fig.X.2), determinând degenerescenţa grasă acută a ficatului, consecutiv blocării formării şi eliberării lipoproteinelor de joasă densitate. Radicalii liberi formaţi duc la peroxidarea lipidelor, formarea de legături covalente cu structurile hepatice, alterând procesele energetice şi sinteza proteinelor, cu lezare hepatică.[40] CCl_4 este un substrat pentru diverse enzime

Scanned with OKEN Scanner

(citocrom P-450, glucozo-6-fosfataza) a căror activitate este perturbată. Enzimele proteolitice sunt activate de creşterea Ca^{2+} intracelular (datorită lezării membranelor). Activarea enzimelor proteolitice duce la extinderea leziunilor hepatice. În hepatocit se constată acumularea de lipide, leziuni mitocondriale, leziuni ale membranei plasmatice.[16]

Studiile experimentale au arătat că zincul administrat în intoxicaţia cu CCl_4 oferă o protecţie, atât în ce priveşte hipoglicemia, cât şi în ce priveşte ceilalţi parametri ai insuficenţei hepatorenale (hipoproteinemie, hiperbilirubinemie, hipercreatinemie). [2]

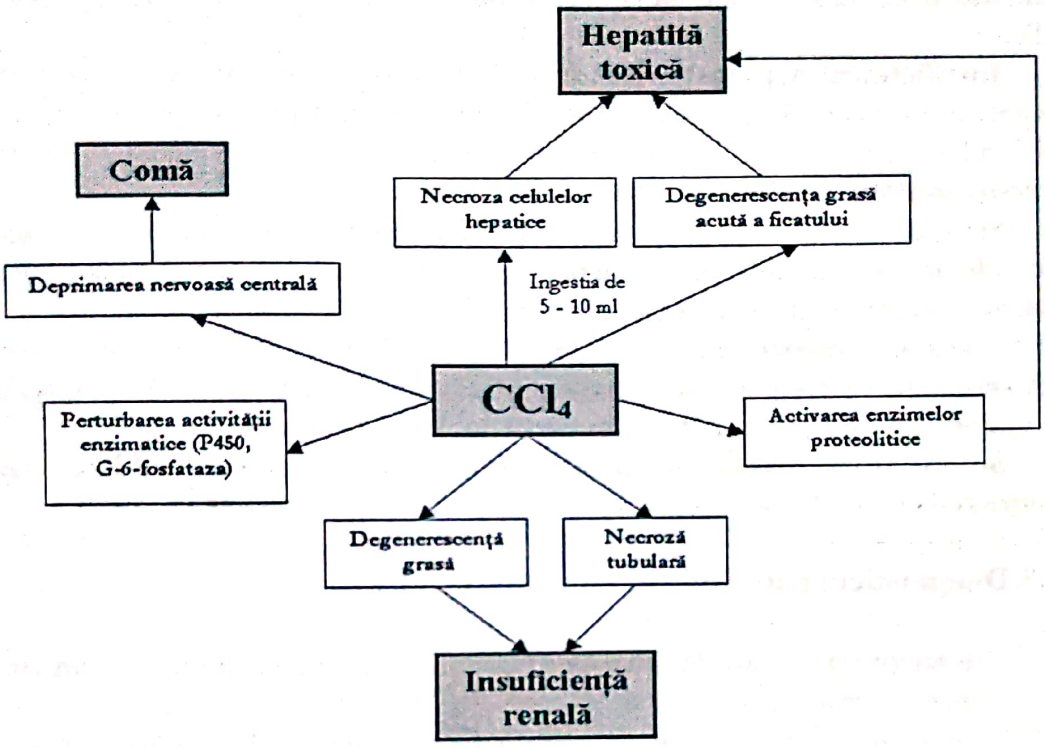


Fig. X.2. Principalele acţiuni toxice ale tetraclorurii de carbon

X.2.2. Diagnosticul clinic al intoxicaţiei cu CCl_4

Intoxicaţia acută cu tetraclorură de carbon produce simptome şi semne nervoase, digestive, hepatice şi renale, care constituie expresia clinică a principalelor leziuni viscerale, ce se produc indiferent de calea de pătrundere a toxicului în organism. În desfăşurarea lui, tabloul clinic are câteva particularităţi cu implicaţii diagnostice şi terapeutice:

- prezenţa unei faze de latenţă, care durează de la câteva ore la câteva zile de la expunerea la toxic şi pâna la apariţia primelor simptome şi semne;
- apariţia, întâi, a tulburărilor nervoase şi gastrointestinale, urmate de cele hepatice şi renale, despărţite între ele printr-o perioadă de ameliorare de câteva zile.
  - **tulburări digestive:** greţuri, vărsături, dureri abdominale severe, care pot simula abdomenul acut; diaree şi chiar hemoragii digestive (în intoxicaţia prin ingestie);

Scanned with OKEN Scanner

- **tulburări neuropsihice**: cefalee, ameţeli, confuzie, somnolenţă, tulburări de vedere, convulsii, comă şi deces prin stop respirator sau cardiac (fibrilaţie ventriculară);
- **tulburări respiratorii**: tuse şi semne de iritaţie bronhopulmonară.

Dacă bolnavul nu sucombă, fenomenele nervoase se remit şi urmează o perioadă de ameliorare de 6-10 zile sau chiar mai îndelungată, după care se instalează simptomatologia hepato-renală. Insuficienţa hepato-renală survine şi în intoxicaţiile prin inhalare, în care simptomatologia descrisă anterior poate lipsi complet, bolnavii amintindu-şi că au inhalat toxicul numai după un interogatoriu bine condus de către medic.

Insuficienţa hepato-renală debutează insidios, cu astenie, senzaţie de greaţă, tulburări intestinale, uşoară stare subfebrilă, subicter şi eventual epistaxis. Pe măsură ce subicterul se accentuează, examenul clinic obiectiv pune în evidenţă o hepatomegalie dureroasă sau sindrom hemoragipar.

Simptomele şi semnele care semnalează prezenţa leziunilor renale apar concomitent cu cele de citoliză hepatică. Ulterior, se constituie tabloul de necroză tubulară acută, cu oligurie sau chiar anurie.

Bolnavii prezintă frecvent edeme subcutanate şi viscerale şi uneori, edem pulmonar acut, precum şi insuficienţă cardiacă congestivă globală. Anuria durează 5-14 zile, rareori mai mult, necesitând în unele cazuri hemodializă.

Se pot asocia manifestări cardiace (prin sensibilizarea cordului la catecolaminele endogene). [12, 16, 28, 30, 40]

X.2.3.Diagnosticul paraclinic în intoxicaţia cu CCl_4

- tetraclorura de carbon din sânge poate fi determinată cantitativ prin analiza gaz-cromatografică;
- sindrom de citoliză hepatică: creşterea transaminazelor serice, nivelul lor fiind corelat cu severitatea lezării;
  - pozitivarea testelor de disproteinemie;
  - scăderea protrombinei în sânge; scad factorii de coagulare;
  - hipoglicemie;
  - albuminurie, cilindrurie şi hematurie microscopică;
  - hiperazotemie;
  - acidoză metabolică;
  - biopsia hepatică evidenţiază constant o steatoză centrolobulară.[12, 28, 30, 40]

X.2.4.Diagnostic diferenţial, evoluţie, prognostic

Diagnosticul intoxicaţiei la debut pune probleme dificile (tulburările gastrointestinale pot fi însoţite de febră):

- gastroenterită febrilă
- hepatită virală.

Scanned with OKEN Scanner

La apariţia insuficienţei renale acute, erorile provin din cauza omiterii noţiunii de expunere la tetraclorură de carbon. Aceasta explică faptul că, în majoritatea cazurilor, diagnosticul etiologic al anuriei se pune retrospectiv.

Leziunile hepatice se pot vindeca complet, în câteva săptamâni, dacă bolnavul nu este un alcoolic sau dacă nu suferă de hepatită cronică. În ceea ce priveşte funcţia renală, capacitatea de concentrare a rinichiului poate rămâne deficitară timp de mai mulţi ani.[12, 30]

După statisticile americane, mortalitatea în intoxicaţia cu CCl_4 atinge 17%, din care 10% prin insuficienţă hepatică şi 7% prin insuficienţă renală şi alte complicaţii. [16, 40]

X.2.5.Tratamentul intoxicaţiei cu CCl_4

În formele uşoare, provocate de intoxicaţia prin inhalare, bolnavul trebuie scos imediat din mediul toxic şi internat în spital unde va fi ţinut sub observaţie timp de 7-10 zile, în aşteptarea semnelor de hepatită acută toxică, care apar după o perioadă de falsă vindecare. În timpul supravegherii medicale, se asigură bolnavului un regim dietetic echilibrat şi repaus la pat. În formele uşoare, provocate de intoxicaţia prin ingestie bolnavul este internat în spital pentru supraveghere medicală, regim dietetic şi repaus la pat.

În formele severe, se instituie pe loc, după scoaterea din mediul toxic şi îndepărtarea veşmintelor contaminate, respiraţia artificială cu un dispozitiv acţionat manual şi oxigenoterapie pe sonda nazofaringiană sau pe mască, cu un debit de 10-12 l/min., după care bolnavul este internat în spital.

Stabilizarea vizează deprimarea respiratorie şi tulburările de ritm care pun în pericol viaţa intoxicatului încă de la debut. Eliminarea pe cale respiratorie a tetraclorurii de carbon fiind semnificativă, se impune hiperventilarea intoxicatului. În formele comatoase, se aplică hiperventilaţia cu 15-20 l/min., prin intermediul ventilaţiei mecanice, care creşte eliminarea toxicului pe cale pulmonară, reducând durata comei şi gravitatea leziunilor viscerale.

Decontaminarea implică utilizarea măsurilor uzuale, spălătura gastrică pe sondă cu soluţie cloruro-sodică 9 ‰, dar nu provocarea de vărsături, fiindcă substanţa volatilă poate fi aspirată în plămâni în timpul vărsăturii, ceea ce agravează problemele medicale. Se recomandă inclusiv carbunele activat (deşi eficienţa este discutabilă) şi purgative saline (20-30 g de sulfat de sodiu sau de magneziu în 200 ml apă) în primele patru ore de la ingestia toxicului.

Ca antidot s-a utilizat ***N-acetilcisteina*** pentru a preveni dezvoltarea leziunilor hepatice, deşi nu există o bogată experienţă clinică în acest sens. Se recomandă doze similare cu cele utilizate în intoxicaţia cu paracetamol, dar de o durată mai lungă. ***Doza de încărcare*** a N-acetilcisteina este de 140 mg/kg pe cale orală. ***Doza de întreţinere*** 70 mg/kg la fiecare patru ore timp de 3-5 zile. În cazul intoleranţei digestive (vărsături) se recomandă administrarea i.v. 150 mg/kg în 200 ml glucoză 5%, timp de 15 minute şi se continuă cu 50 mg/kg la 4 ore, doza totală fiind de 300 mg/kg în 24 de ore.

Insuficienţa hepatică sau renală se tratează după metodologia uzuală.Înainte de instalarea insuficienţei renale, se încearcă tratamentul preventiv cu Furosemid şi Manitol.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul IHA de cauză toxică se bazează pe posibilitatea recuperării spontane, fără sechele a unui procent de bolnavi cu IHA fulminantă sau subfulminantă, în condiţiile în care se asigură un tratament de susţinere a funcţiilor vitale şi se câştigă timp pentru regenerarea hepatică potenţială (tabel X.4.). **Transplantul hepatic** reprezintă o resursă terapeutică majoră, cu condiţia selecţiei riguroase a cazurilor. [12, 16, 30, 37, 40]

X.3. Hipoglicemia în intoxicaţiile cu ciuperci necomestibile

Ciupercile se clasifică în funcţie de latenţa debutului efectelor toxice, implicit de urgenţa intervenţiei medicale. Precocitatea debutului intoxicaţiei este invers proporţională cu gravitatea intoxicaţiei în ansamblul său (debut la peste 6-12 ore de la ingestie indică o intoxicaţie severă cu prognostic potenţial sever).

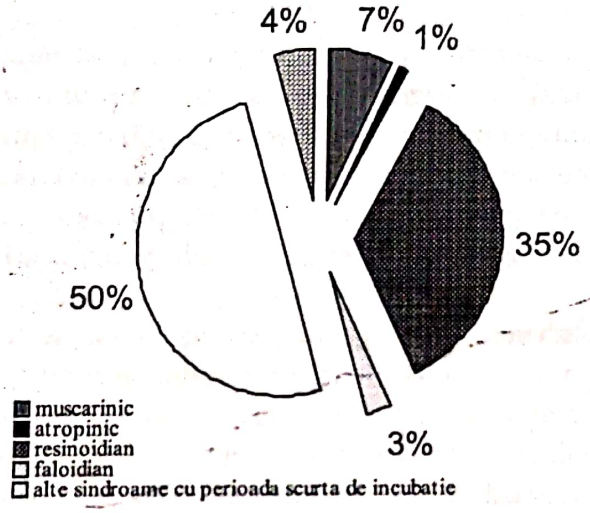


Fig. X.3. Tipurile de sindroame clinice în intoxicaţiile cu ciuperci necomestibile înregistrate în Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgenţe Iaşi [24]

Deşi morbiditatea şi mortalitatea prin intoxicaţie cu A. phalloides reprezintă o problemă de sănătate mai ales în Europa, unde bucătăria tradiţională foloseşte pe scară largă preparatele de ciuperci, Statele Unite şi Australia se confruntă cu aceeaşi situaţie, în special în rândul emigranţilor din Europa.[7] Aceste ciuperci apar în pădurile de conifere şi foioase, în condiţii de vreme favorabilă, în timpul toamnei sau în sezonul ploios. Exemplarul matur de ciupercă este obişnuit de culoare verzui metalic, dar culoarea poate varia de la alb, galben luminos la verde-brun. A. phalloides, ca majoritatea speciilor de ciuperci, nu are un aspect unic şi poate fi confundată cu specii comestibile. [25]

Nu are un gust sau miros particular şi toxinele sale nu sunt distruse prin fierbere, congelare sau uscare. Principala categorie de toxine (amatoxinele) pătrund în hepatocite şi determină hepatită acută severă cu evoluţie spre insuficienţă hepatică fulminantă. Doza letală de amatoxine este estimata la 0,1-0,3 mg/kg, cantitate ce poate fi conţinută într-o singură ciupercă.[7, 19]

Prima dintre toxinele din Amanita Phalloides, faloidina, a fost descoperită de Lynen şi Ulrich Wieland în 1938.

Intoxicaţia acută cu A. phalloides are ca manifestare clinică sindromul faloidian (holeriform tardiv). Acesta poate fi produs şi de alte specii de ciuperci necomestibile care

Scanned with OKEN Scanner

conţin toxine de tipul amatoxinelor (Amanita verna, A. virosa şi ciuperci din grupul Galerina şi Lepiota). [4, 14]

Ciupercile necomestibile care imită zgârciobii (ciupercă comestibilă – Morchella esculenta) sunt cele care pot da intoxicaţii fatale (ex. Gyromitra esculenta, Gyromitra ambigua, Gyromitra infula şi cele din grupul Helvella). Expresia clinică a acestor intoxicaţii este sindromul giromitriam (helvelian).

X.3.1. Rapel fiziopatologic

Sindromul faloidian (holeriform tardiv) este produs de două tipuri de toxine: ***amatoxine*** (amanitinele - alfa, beta, gamma, epsilon; amanina; amanulina; acidul amanulinic, proamanulina, aminina) şi ***falotoxine*** (faloidina, faloina, profaloina, falocidina, falocina, falisacina, falisina). [7, 38] Toxinele sunt uşor absorbite din lumenul intestinal şi transportate prin membranele hepatocitare de către sistemul sinusoidal de transport al sărurilor biliare. 10% din amatoxine sunt secretate în bilă şi reciclate prin circuitul enterohepatic. 80% din doza de amatoxine absorbită este eliminată în urină, unde afectează prin efect direct epiteliul tubular. Amatoxinele dispar rapid din plasmă (la 24-48 ore după ingestie) şi pot fi detectate în urină 3-4 zile după ingestie. [7] Dintre amatoxine, alfa-amanitina este cea mai toxică şi se găseşte în concentraţie de 8 mg/100 mg ciuperci proaspete. Alfa-amanitina se leagă de proteinele plasmatice, se fixează în hepatocite, celulele tubulare renale şi celulele tubului digestiv. [4, 14] La nivel hepatic, amatoxinele încep acţiunea distructivă prin blocarea ARN-polimerazei II B, necesară sintezei mARN, la concentraţii de 10^{-8} g şi prin blocarea ARN polimerazei III, necesară sintezei tARN, la concentraţii de 10^{-5} g. [4, 14, 18, 19] Rezultă dezintegrarea nucleolilor, întreruperea sintezei proteice şi acumularea lipidelor intracelular. Ficatul este încet distrus şi este incapabil de a se repara datorită inhibării ARN-polimerazei.[7]

Falotoxinele (heptapeptide ciclice ce se găsesc în concentraţie de 10 mg la 100 mg ciuperci proaspete) distrug ficatul prin alterarea echilibrului între G-actină şi F-actină, determinând transformarea integrală în F-actină. Aceasta conduce la exvaginaţii numeroase ale membranei hepatocitare, ce lasă celula susceptibilă deformării prin gradienţi de presiune reduşi, chiar şi la cei existenţi in vivo în vena portă. Se produce pierderea ionilor de potasiu şi a enzimelor citoplasmatice, cu depleţie de ATP şi glicogen, determinând afectarea finală hepatică. [7] Toxinele se leagă de polimerii sau oligomerii de actină ce stabilizează filamentele, schimbă afinitatea filamentelor pentru alte componente celulare, iar concentraţia scăzută de monomeri de actină în celula intoxicată întârzie translocarea intracelulară a actinei, ceea ce conduce la necroză intestinală, hepatică şi tubulară renală, potenţial fatale. Efectele intestinale pot fi mediate sau crescute de către falotoxine. [4, 10, 16, 18, 32, 38]

Sindromul giromitrian (helvelian) este cauzat de acţiunea a două toxine: ***giromitrina*** (foarte solubilă în apă, eliminată prin deshidratarea ciupercii, difuzează în apa în care se prepară ciuperca), care actionează indirect după hidrolizare în stomac prin metabolitul său monometilhidrazina cu efect hemolizant şi antagonist al vitaminei B6 şi acidului folic. Giromitrina produce un deficit al GABA (cauză de neurotoxicitate), poate oxida hemoglobina, inhibă decarboxilaza acidului glutamic, acţionează asupra sistemelor de oxidare hepatice, poate cauza hepatită toxică fatală şi posibil nefrită interstiţială, inhibă diaminoxidaza din mucoasa intestinală (cauza simptomelor gastrointestinale) şi

Scanned with OKEN Scanner

este o substanţă cancerigenă. ***Acidul helvelic*** este cea de-a doua toxină implicată şi produce hemoglobinemie. [4, 6, 14]

X.3.2. Diagnosticul sindromului faloidian şi giromitrian

Simptomele intoxicaţiei cu amatoxine la om sunt grupate în 4 faze:

- ***faza de latenţă*** de 6-12 ore (maxim 24-40 ore), când pacienţii sunt asimptomatici;
- ***faza de agresiune (gastrointestinală)*** caracterizată printr-o gastroenterită cu debut brusc, ce durează 2-5 zile, determină tulburări hidroelectrolitice şi hemodinamice grave (dacă nu sunt compensate rapid) şi în final hipertermie (febră);
- ***a treia fază*** începe când aceste simptome se atenuează, pacientul resimţind o perioadă de bine (altă fază de latenţă);
- ***faza finală (parenchimatoasă)*** constă în afectare hepatică (creşterea enzimelor hepatice TGO, TGP, LDH, a bilirubinei, scăderea factorilor de coagulare, a fibrinogenului, cu risc de coagulare intravasculară diseminată, hipoglicemie, encefalopatie), afectare renală (insuficienţă renală funcţională, precoce, secundară pierderilor digestive sau insuficienţă renală organică prin efect toxic tubular direct al amanitinelor, la 5-8 zile de la ingestie) şi disfuncţie miocardică. [4, 14, 18, 38, 39]

Între a patra şi a opta zi de la ingestie, se instalează coma hepatică, la care se asociază insuficienţa renală, ce duc la producerea decesului (mortalitate 40-90% !!). [30]

Diagnosticul pozitiv este susţinut de aspectele clinice (debut tardiv, la peste 6 ore de la ingestie, cu evoluţie caracteristică în mai multe etape) şi confirmat de:

- ***teste paraclinice de rutină*** (hemoleucogramă, uree, creatinină, glicemie, sumar de urină) ce evidenţiază deshidratarea secundară tulburărilor gastro-intestinale şi hipoglicemia;
- ***teste funcţionale hepatice*** (fosfatază alcalină, AST, ALT, bilirubină, timp de protrombină) ce evaluează severitatea afectării hepatice;
- ***teste toxicologice***: dozarea radioimunologică în ser a amanitinelor (alfa şi beta); cromatografie lichidă de înaltă performanţă (poate detecta un nivel de toxine de 10 ng/ml în ser, urină sau aspiratul gastric); cromatografie în strat subţire, utilă în analiza conţinutului ciupercii;
- ***examen micologic*** efectuat de specialist pe exemplarul întreg de ciupercă proaspătă şi examinarea microscopică a sporilor recuperaţi din lichidul de vărsătură, aspiratul gastric, materii fecale, din ciupercile parţial ingerate sau de pe veselă.[7, 38]
- ***testul Meixner*** – este o metodă simplă şi uşor de realizat, a depistării ciupercilor ce conţin amatoxine. Practic, se striveşte o bucată de ciupercă proaspătă pe hârtie de ziar, iar după uscarea petei, se picură deasupra un strop de acid clorhidric concentrat. Dacă în următoarele 20 minute apare o coloraţie albastră, sunt prezente amatoxinele. Dacă această culoare apare în primele 1-2 minute, ciuperca respectivă conţine o cantitate mare de amatoxine. Dacă testul este negativ, nu înseamnă că ciuperca este comestibilă, deoarece pot fi prezente

Scanned with OKEN Scanner

alte tipuri de toxine. Trebuie utilizată hârtia de ziar, în loc de o hârtie de mai bună calitate, deoarece testul are la bază reacţia dintre amatoxină şi lignina conţinută în ziar, care este catalizată de către acid. [26]

Tabloul clinic în sindromul giromitrian evoluează în 3 faze:

- **o perioadă de latenţă** de 10-25 ore.
- **iniţial :**
  - tulburări digestive (greţuri, vărsături, dureri epigastrice, diaree) apar brutal şi durează 1 – 3 zile;
  - deshidratare;
  - crampe musculare;
  - cefalee.
- **în perioada de stare:**
  - hemoliză intravasculară acută (prin acţiune directă pe eritrocit, riscul maxim fiind în cazul deficitului de glucoză-6-fosfat dehidrogenază): icter, hemoglobinurie, stare de şoc, anurie;
  - tulburări neuropsihice (somnolenţă, delir, agitaţie, crize hipertonice, convulsii, comă);
  - hepatită citolitică;
  - hipertermie;
  - hiperglicemia poate fi prezentă ca o reacţie acută la stres, dar în prezenţa afectării hepatice, hipoglicemia apărută pe neaşteptate este o eventualitate care îngrijorează. [4, 14, 30, 32]

Diagnosticul anatomo-patologic

Afectarea hepatică din intoxicaţia cu amatoxine se caracterizează prin necroză masivă centrolobulară, degenerare vacuolară şi o reacţie pozitivă pentru fosfataza acidă.

Histologic, celulele hepatice conţin o colecţie intranucleară anormală de lipide şi carbohidraţi. Modificările cele mai importante sunt la nivelul nucleului, unde cromatina se grupează la periferie, lăsând porţiunea centrală a nucleului liberă. Sunt studii care raportează cazuri de hepatită cronică activă la pacienţi care au avut forme moderate sau severe de intoxicaţie cu A. phalloides şi au supravieţuit intoxicaţiei acute. Rinichiul prezintă semne de necroză tubulară acută şi cilindri hialini în tubi.

La nivelul sistemului nervos există edem cerebral cu hernierea cerebelului. Cordul prezintă infiltraţie grasă şi peteşii hemoragice la nivel subendocardic. [7, 13]

Diagnosticul diferenţial în sindromul faloidian se face cu alte sindroame holeriforme: *intoxicaţia cu arsenic* (vărsături cu gust aparte de usturoi, examenul toxicologic e decisiv); *intoxicaţia acută cu metale grele* - Hg, Pb, P (există arsuri caustice ale cavităţii bucofaringiene, iar anamneza, contextul clinic şi examenul toxicologic permit diferenţierea); *salmonelozele supraacute* (febra precede sindromul holeriform). Intră în discuţie pentru diagnostic diferenţial şi *intoxicaţiile cu alte ciuperci necomestibile, cu perioadă lungă de incubaţie*, cum ar fi ***sindromul giromitrian*** (unde există hemoliză intravasculară acută, iar afectarea hepatică este mai puţin severă) şi ***sindromul orelanian*** (perioada de

Scanned with OKEN Scanner

latenţă este mai lungă, de 3-17 zile, iar clinic domină fenomenele de nefrită tubulointerstitială acută, cu insuficienţă renală). [4, 14]

Prognosticul este rezervat în cazul intoxicaţiilor cu perioadă lungă de latenţă (mortalitate 40-90% în sindromul faloidian). Letalitatea raportată în literatură pentru sindromul giromitrian este de 10-40% (prin necroză hepatică masivă sau hemoliză acută - pacienţii cu deficit de glucoză-6-fosfat-dehidrogenază au sensibilitate mai mare). Toxicitatea acestor ciuperci variază de la o regiune la alta şi de la un sezon la altul. Copiii sunt mai sensibili la aceste toxine decât adulţii. [2, 6]

X.3.3. Tratamentul intoxicaţiilor cu ciuperci necomestibile

Internarea este obligatorie în serviciul de Terapie Intensivă.

1. *Tratament simptomatic* în faza iniţială de agresiune:
   - rehidratare masivă pe mai multe căi sub supravegherea presiunii venos centrale (plasmă, substituienţi de plasmă, soluţii cristaloide – 6-12 l în primele 24 de ore, din care 1/3 substituenţi de plasmă); în continuare, rehidratarea va trebui să compenseze pierderile digestive şi să menţină diureza peste 4 l/zi;
   - alimentaţie parenterală 3-5 zile, cu 2000-2500 calorii şi 12-15 g de azot pe zi.
2. *Tratament fiziopatologic*: evacuarea şi epurarea toxicului
   - lavaj gastric;
   - purgativ salin - sulfat de sodiu;
   - cărbune activat pe sondă nazogastrică, doze repetate la fiecare 2-4 ore în primele 48 ore de la ingestie;
   - metode de epurare a toxinelor din sânge (hemodializă, în primele 24 de ore de la ingestie şi hemoperfuzia pe coloană de cărbune activat în primele 36 de ore, diureză forţată);
   - întreruperea ciclului enterohepatic al toxinelor – sondă de aspiraţie digestivă la nivelul duodenului menţinută 3 zile pentru a asigura aspirarea digestivă intermitentă la 3-4 ore şi instilarea la 4 ore de cărbune activat.
3. *Chimioterapie*:
   - SILIMARINĂ (inhibă penetrarea amatoxinelor în celula hepatică şi previne leziunile hepatice în sindromul faloidian);
   - N-ACETILCISTEINĂ în aceleaşi doze ca în intoxicaţia cu acetaminofen;
   - CIMETIDINĂ combinată cu vitamina C oral sau i.v. în prize repetate (creşte efectul Cimetidinei), ar preveni afectarea hepatică indusă de amanitine în sindromul faloidian.
4. *Tratamentul hepatitei acute toxice* (simptomatic):
   - prevenirea hipoglicemiei (prin administrare de glucoză hipertonă);
   - compensarea tulburărilor de coagulare (prin administrare de plasmă, sânge proaspăt sau concentrat de fibrinogen);
   - lactuloză pe cale rectală 60-120 g/zi (pentru combaterea hiperamoniemiei);
   - prevenirea hemoragiilor digestive prin inhibitori H2 sau inhibitori de pompă protonică la doze obişnuite;
   - la primele semne de encefalopatie – şedinţe de hemodializă prelungite la 8-24 ore.

Scanned with OKEN Scanner

5. *Transplant hepatic* ortotopic indicat în următoarele situaţii:
   - când timpul de protrombină este > 100 secunde (indiferent de gradul encefalopatiei) sau
   - în caz de prezenţă a trei din următoarele semne de prognostic rezervat:
     1) encefalopatie hepatică;
     2) hemoragie digestivă;
     3) creşterea timpului de protrombină peste 50 secunde;
     4) hipoglicemie rezistentă la tratament;
     5) trombocite sub 90000/mmc;
     6) oligoanurie;
     7) acidoză lactică;
     8) vârsta sub 10 ani sau peste 40 ani.

7. *Neutralizarea efectelor toxinelor asupra structurilor celulare* (donatori de grupări SH, factori lipotropi, acid tioctic, corticosteroizi, Citocrom C).
8. *Neutralizarea toxinelor pe seama antagonismului* (competiţie pentru proteinele plasmatice) între alfa-amanitină şi unele medicamente (Penicilina G, Cloramfenicol, Rifampicina, Sulfametoxazol), ştiut fiind că toxicitatea hepatică a alfa-amanitinei creşte de 10 ori prin legare de serum-albumine (de ex. Penicilina G 0,3-1 milion UI/kg/zi în mai multe prize, timp de 2-3 zile după ingestia ciupercilor, combinată cu oxigenoterapie hiperbară, care creşte eficacitatea Penicilinei);
9. *Împiedicarea procesului de potenţializare a toxinelor exogene* de către toxinele bacteriilor intestinale (pansamente dezinfectante şi antibiotice cu tropism intestinal). [4, 7,14, 37, 38]
10. *Metoda Bastien* (medic francez care a tratat cu succes 15 cazuri de intoxicaţie cu A. phalloides în perioada 1957 şi 1969), metodă care este larg răspândită azi în Franţa. Tratamentul constă în: 1 gram vitamina C de 2 ori pe zi, i.v.; 2 capsule de nifuroxazid de 3 ori pe zi; 2 tablete de dihidrostreptomicină de 3 ori pe zi. Tratamentul este completat de măsurile de control al echilibrului hidroelectrolitic şi de Penicilină. Tratamentul lui Bastien trebuie început rapid, înainte de constituirea leziunilor masive hepatice şi renale, pentru a avea un rezultat favorabil. [42]
11. *Hemodializă* în caz de insuficienţă renală (sindrom faloidian, giromitrian).
12. *Vitamina B6 (piridoxină)* 25 mg/kg i.v. în 15-30 minute, repetată la nevoie, în sindromul giromitrian.[6]
13. *Tratament simptomatic şi de susţinere.*

X.4. Cercetări proprii – Studiul hipoglicemiei în intoxicaţiile acute cu Amanita phalloides.

Am studiat un lot de 61 cazuri de intoxicaţie acută cu ciuperci necomestibile, internate în Clinica Medicală şi secţia Terapie Intensivă a Spitalului de Urgenţe în cursul unui an, dintre care 5 au fost cazuri letale. Toate cele 5 cazuri au avut un tablou clinic sugestiv pentru sindromul faloidian (debut la aproximativ 10 ore de la ingestie, prezenţa simptomelor la toţi cei care au consumat din prânzul cu ciuperci, atingere hepatică şi renală severă), iar examenul anatomopatologic, la cazurile decedate, a pus în evidenţă sporii de Amanita, precum şi leziunile specifice hepatice şi renale (fig.X.4,5,6,7,8,9,10).

Scanned with OKEN Scanner

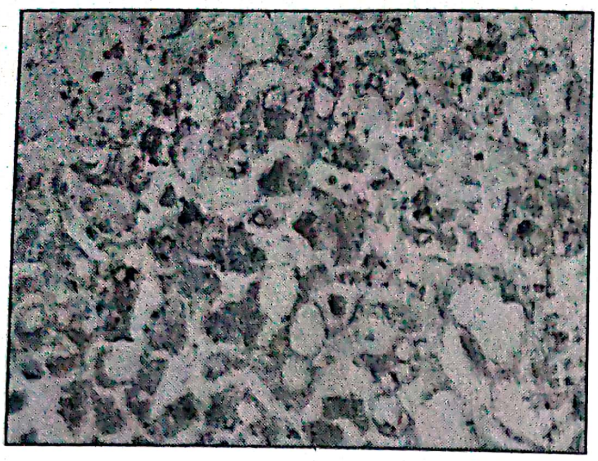


Fig.X.4. Necroză masivă şi stază biliară accentuată (trombi biliari). HEx 20.

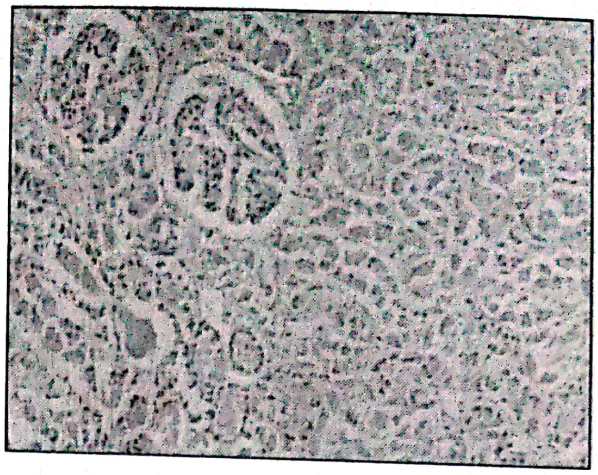


Fig.X.5. Fragment din rinichi unde se evidenţiază glomeruli normali, necroză tubulară proximală în corticala renală. Rare imagini de tubi cu regenerare epitelială. HE x 20. [25]

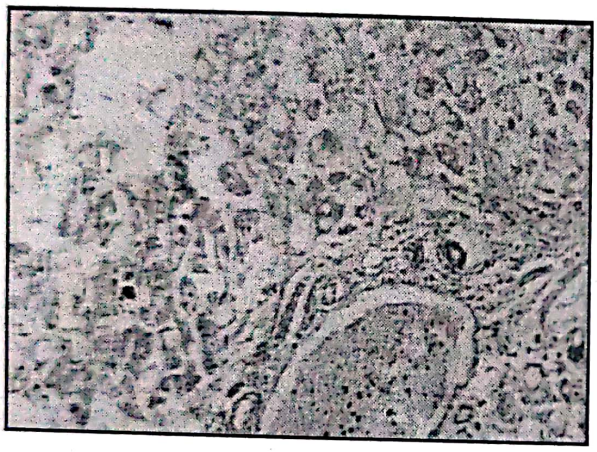


Fig.X.6. Fragment din spaţiul portobiliar, necroză masivă a hepatocitelor, trombi biliari. HE x 20.

Fig.X.7. Necroză masivă hepatocitară, liză, trombi biliari. HEx40.

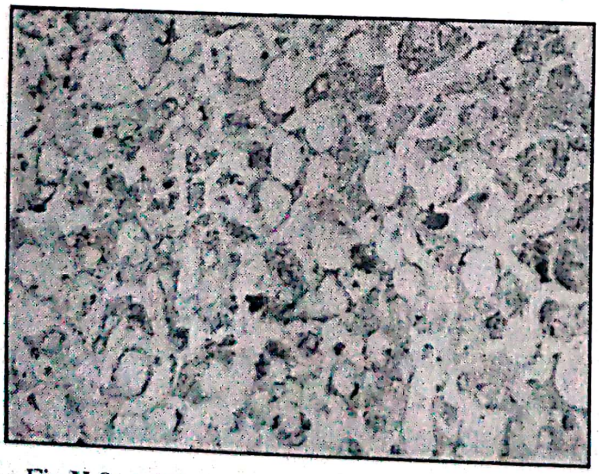


Fig.X.8. Necroză masivă hepatocitară, trombi biliari. HEx40.

Fig.X.9. Necroză hepatică masivă, trombi biliari. HEx 40.

Scanned with OKEN Scanner

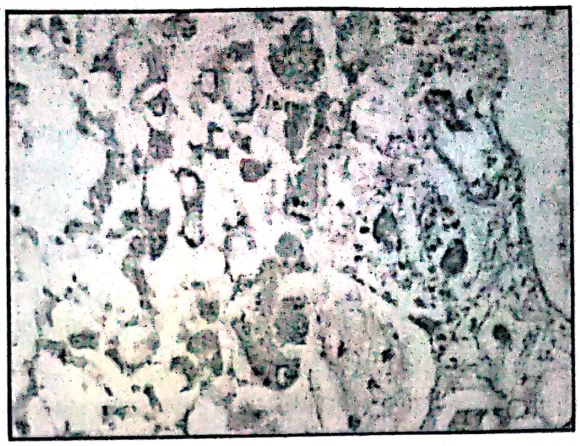


Fig.X.10. Porţiune din spaţiul portobiliar dezorganizat, cu hepatocite necrozate în jur. HEx40.

Valorile transaminazelor şi bilirubinei au fost normale în primele 24 ore de la ingestia ciupercilor, începând să crească la 48 ore, atingând un maximum în a patra - a cincea zi de la ingestie, după care au avut o tendinţă la scădere (transaminazele) respectiv la creştere (bilirubina), după care a urmat decesul. Două dintre cazuri, datorită internării tardive, la 2-4 zile de la ingestie, au avut de la început valori mari ale constantelor amintite, sugestive pentru afectarea severă hepatică şi respectiv renală.

De remarcat creşterea modestă a ureei şi creatininei serice, în contrast cu leziunile de necroză tubulară prezente la examenul anatomopatologic la 3 din cazurile prezentate, care au decedat. Unul dintre pacienţi a prezentat de la începutul spitalizării valori mult crescute ale ureei şi creatininei, fiind la 3 zile de la ingestie, iar clinic s-a instalat anuria ce a precedat decesul.

În ce priveşte hipoglicemia, aceasta s-a înregistrat la 4 din cele 5 cazuri studiate şi a fost înregistrată în perioada terminală, simultan cu prăbuşirea funcţiilor hepatice (ficatul având rol central în metabolismul glucidic). A existat şi o excepţie, la care s-a înregistrat o hipoglicemie şi la internare în prima zi de la ingestie, probabil prin lipsă de aport, în urma fenomenelor digestive (vărsături incoercibile).

Hipoglicemia, complicaţie frecventă şi gravă în insuficienţa hepatică fulmiantă, se întâlneşte la 40% din bolnavii adulţi, mai frecvent la copii. Hipoglicemia este considerată ca un semn al insuficienţei hepatice acute. La om, administrarea de glucoză nu corectează tulburările psihice caracteristice encefalopatiei din insuficienţa hepatică şi nu previne coma şi moartea. La aceşti bolnavi s-au evidenţiat concentraţii crescute de acid lactic şi piruvic în sânge şi LCR, deşi nivelul glicemiei este în limite normale. Aceasta presupune tulburarea utilizării glucozei la nivelul sistemului nervos, cu perturbarea etapelor de degradare aerobă, încă din faza de intrare în ciclul Krebs. Cauza o reprezintă incapacitatea ficatului de a sintetiza atât cocarboxilaza din vitamina B_1, cât şi cantitatea suficientă de coenzima A. În acelaşi timp, cantităţile mici de substrat ce intră în ciclul Krebs sunt blocate în etapa alfa-cetoglutarat → succinat, din cauza concentraţiei mari de NH_2.

Hepatocitul este singura celulă în care este prezentă G-6-fosfataza, enzimă ce catalizează reacţia furnizoare de glucoză liberă, utilizată ca sursă energetică. Faptul că la

Scanned with OKEN Scanner

animalele hepatectomizate administrarea de glucoză corectează doar scurt timp hipoglicemia şi coma pe care o induce hepatectomia, permite o concluzie: principalul mecanism rapid de eliberare a glucozei este glicogenoliza, limitată în insuficienţa hepatică acută de cantitatea depozitelor hepatice de glicogen. Gluconeogeneza este un proces lent, ce necesită pe lângă efectori hormonali (glucocorticoizi, glucagon) şi setul de enzime ce permite interconversia lipide-peptide-glucide, enzimele necesare nemaifiind sintetizate în insuficienţa hepatică acută.

Creşterea necesităţilor de glucoză accentuează deficitul de energie ce conduce la hepatonecroză şi deci la scăderea numărului de hepatocite funcţionale. Consecinţa o reprezintă tulburarea căilor metabolice ce asigură sinteza glicogenului şi procesul de gluconeogeneză cât şi a căilor metabolice ce asigură glicogenoliza şi utilizarea glucozei, dar şi scăderea rezervelor de glicogen hepatic. Toate acestea fac ca debitul glucozat hepatic să nu mai poată asigura necesarul de glucoză pentru periferie. În stadiile finale ale insuficienţei hepatice apare hipoglicemia.

Modificarea metabolismului anumitor hormoni, ca insulina, glucagonul sau somatostatina poate juca un rol în geneza acestei hipoglicemii. Insulinemia la bolnavii cu hepatită acută fulminantă este crescută. Această creştere se datorează fie unui efect de degradare a acesteia la nivel hepatic (număr mic de hepatocite funcţionale ce nu mai asigură catabolizarea insulinei adusă de sângele port), fie unui deficit al utilizării în periferie. Manifestările clinice de hipoglicemie sunt mascate de encefalopatie, iar pentru identificarea ei se impune determinarea orară a glicemiei. [8, 16, 17, 33, 37]

Un studiu care a evaluat efectul toxinelor din Amanita phalloides atât in vivo, cât şi in vitro, a evidenţiat că amatoxinele induc depleţia glicogenului atât la animale cât şi la om, în plus, la animale apărând şi modificări ale celulelor beta-pancreatice, ceea ce sugerează că şi o alterare a secreţiei de insulină ar putea interveni în determinismul hipoglicemiei în această intoxicaţie. În plus, experimental, s-a demonstrat efectul alfa-amanitinei (principala amatoxină implicată în patogenia acestei intoxicaţii) asupra secreţiei bazale de insulină (care creşte ca urmare a efectului toxinei), dar cu un răspuns redus la stimularea prin glucoză şi efectul său toxic asupra celulelor beta pancreatice.[11]

Nu au existat posibilităţi tehnice pentru identificarea toxinelor sau pentru efectuarea examenului micologic în studiul efectuat. Evoluţia şi prognosticul au fost cu atât mai rezervate, cu cât internarea a fost mai tardivă (după 2 – 4 zile de evoluţie în 2 dintre cazurile decedate), vârsta a fost mai tânără (1 caz) şi cantitatea de ciuperci ingerată a fost mai mare.

Toţi pacienţii au primit tratament de susţinere a funcţiei hepatice, cu evoluţie favorabilă doar la unul dintre cazurile prezentate, restul pacienţilor decedând prin fenomene de insuficienţă hepatică fulminantă şi de insuficienţă renală.

Decesul s-a produs la apoximativ 8-10 zile de la ingestie, prin complicaţiile insuficienţei hepatice (comă hepatică, tulburări de coagulare cu sindrom hemoragipar, colaps) la 4 dintre cazuri şi prin insuficienţă hepatorenală (1 caz).

Nu au existat condiţii pentru efectuarea transplantului hepatic, iar şedinţele de dializă hepatică, pentru susţinerea funcţiei hepatice până la regenerarea ficatului, au fost eficiente numai într-un singur caz.

Scanned with OKEN Scanner

X.4.1.Concluziile studiului

Intoxicaţia acută cu A. phalloides are un maxim de incidenţă în lunile iulie-noiembrie. Aspectul macroscopic este adesea înşelător, confuziile cu speciile comestibile fiind frecvente, chiar şi la persoane cunoscătoare (lucrători silvici etc.).

Tabloul clinic sever se instalează cu o latenţă variabilă, în medie 10-12 ore de la ingestie, dar şi la 40 ore, ceea ce determină prezentarea tardivă la medic, atunci când epurarea extrarenală a toxinelor din sânge nu se mai poate realiza (toxinele fiind deja fixate pe celulele-ţintă şi leziunile ireversibile hepato-renale deja constituite).

Spitalizarea este obligatorie la toate cazurile de intoxicaţie cu ciuperci, mai ales când debutul semnelor clinice se face tardiv, la peste 6 ore de la ingestie, chiar dacă iniţial probele biologice hepatice şi renale sunt normale, fiindcă în evoluţie există riscul afectării hepatice sau renale grave, cu prognostic rezervat.

Hipoglicemia în intoxicaţia cu A. phalloides apare odată cu prăbuşirea funcţiilor hepatice, fiind un factor de prognostic rezervat în această intoxicaţie.

Intoxicaţia cu A. phalloides nu beneficiază de antidot specific. Singura metodă care a scăzut mortalitatea de la 90% la 30-40% este transplantul hepatic, mijloc de tratament costisitor, imposibil de efectuat în condiţii de rutină în România. Această operaţie este grevată de diverse complicaţii, de aceea prevenţia rămâne cea mai bună soluţie în intoxicaţia cu ciuperci necomestibile.

Ingestia accidentală de A. phalloides poate fi prevenită asigurându-ne că ciupercile "sălbatice" nu sunt consumate decât după identificarea lor corectă de către un micolog competent şi prin educarea pacienţilor de către medicul de familie în sensul evitării consumului acestora.

Testele populare de identificare (ex. înnegrirea linguriţei de argint în timpul fierberii sau modificarea culorii unei jumătăţi de ceapă în albastru, vânăt sau negru) sau identificarea numai după imagini sunt inutile şi periculoase.

Incidenţa crescută a acestor intoxicaţii şi consecinţele lor dezastruoase rămân o problemă majoră de sănătate în România.

X.5. Hipoglicemia în intoxicaţia cu plante toxice

Unele remedii naturiste (tabel X.6.), folosite în medicina tradiţională, unele plante şi ciuperci produc afectare hepatică toxică şi hipoglicemie.

Creşterea consumului acestor remedii printre pacienţi (60%), adesea impurităţile pe care le conţin (pentru a fi mai ieftine, sunt impurificate cu ierburi mai toxice, cu metale grele sau cu medicamente tradiţionale: acetaminofen, aspirină, steroizi), fac aceste remedii tradiţionale să fie implicate frecvent în apariţia unor reacţii hepatotoxice, care merg de la hepatite citolitice la IHA.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel X.6. Remedii tradiţionale suspectate a fi hepatotoxice (după [5, 23, 34, 41])

Denumire comună	Denumire ştiinţifică	Constituienţi toxici	Indicaţii	Leziunea hepatică
chaparral	*Larrea tridentata*	acid nor-dihidroguaiaretic	captează radicalii liberi, încetineşte îmbătrânirea, tratează diareea, crampele abdominale, dureri toracice, reumatism, boli venerice, boli cronice de piele şi tonic hepatic	hepatită (necroză hepatică de coagulare), FHF şi colestază prelungită
tătăneasă	*Symphytum officinale*	alcaloizi de pirolizidină	ceai de plante utilizat pentru artrite, gută, infecţii	boală veno-ocluzivă hepatică, ciroză cu debut insidios, adenom hepatic.
sclipeţ sau dumbăţ	*Teucrium chamaedrys*	flavonoizi, furano-neoclerodan	antipiretic, controlul greutăţii, simptome abdominale	hepatită nespecifică (necroză centro-lobulară la PBH)
rostopască, negelariţă	*Chelidonium majus*	neidentificaţi	litiază biliară, dispepsie	hepatită, FHF şi ciroză insidioasă
ierburi chinezeşti: Ji Bu Huan, Ma-Huang	*Lycopodium serratum* (Ji Bu Huan)	neidentificaţi pentru Ji Bu Huan efedrina (Ma-Huang)	Ji Bu Huan – sedativ, analgezic Ma-Huang – pentru scădere ponderală	hepatită acută hepatită acută
ceai Kombucha	*„Ciuperca" Kombucha*	neidentificaţi	artrită, tratamentul cancerului	hepatită
vâsc	*Viscum album*	neidentificaţi	antihipertensiv, sedativ	hepatită
amestec de valeriană şi gura-lupului	*Valeriana officinalis* *Scutellaria lateriflora*	agenţi alkilanţi glicozid cristalin şi un ulei volatil	sedativ sedativ	hepatită cu apoptoză hepatocitară, eliminare a zonei 3 acinare şi „bridging necrosis" focală
ulei de „busuiocul cerbilor"	*Labiatae spp.*	pulegonă	abortiv, probleme menstruale	necroză hepatică
rădăcină de şarpe negru; rădăcina nevestei	*Cimicifuga racemosa*	alcaloizi, taninuri şi terpenoizi	simptome legate de menopauză	hepatită severă cu dispariţia multiacinară
sasafras	*Sassafras albidum*	safrole	artrită	hepatită, carcinogen hepatic
siminichie	*Cassia angustifloria*	senozide	laxativ	hepatită
ciulinul pinului	*Atractylis gummifera*	atractilat de potasiu, gumiferin	antipiretic, purgativ	hepatită

Scanned with OKEN Scanner

X.5.1. Hipoglicina A

Ingestia fructului de Ackee produce hipoglicemie datorită constituientului chimic al fructului, hipoglicina A. Ackee (o alună) este fructul arborelui ***Blighia sapida***, care este originar din vestul Africii, dar se găseşte în Indiile de Vest, inclusiv Cuba, Jamaica şi Bahamas, ca şi în America Centrală şi sudul Floridei.

Fructul de Ackee este produsul principal al micului dejun tradiţional jamaican şi este compus din seminţe, o păstaie şi un înveliş exterior. În fructul necopt de Ackee, învelişul exterior este închis. Odată cu coacerea, învelişul exterior se deschide spontan. Acest înveliş exterior din fructele necoapte de Ackee este toxic şi când fructele sunt consumate, produc o boală denumită „boala vărsăturilor jamaicane". Hipoglicemia profundă este marker-ul acestei maladii. Înainte de recunoaşterea generală a hipoglicemiei în asociere cu această afecţiune, mortalitatea se ridica la 80%.

X.5.1.1. Rapel fiziopatologic

Fructul necopt de Ackee conţine hipoglicină A (L(R,S)-2-amino-3-metilenciclopropilpropionic acid), care este metabolizat în acid metilenciclopropilacetic şi apoi formează metilenciclopropilacetil-Coenzimă A (MCPA-CoA), care este un inhibitor al beta-oxidării acizilor graşi.

Beta-oxidarea acizilor graşi necesită în mod normal transportul acizilor graşi în mitocondrie printr-un transportor carnitinic. Odată ajunşi în mitocondrie, acizii graşi sunt supuşi beta-oxidării pentru a genera NADH, FADH2 şi acetil-CoA care poate fi utilizată pentru gluconeogeneză sau în fosforilarea oxidativă şi ciclul Krebs pentru a genera ATP. Când oxidarea acestor acizi graşi este inhibată apar:

- hipoglicemia (secundară gluconeogenezei ineficiente);
- steatoza microveziculară a ficatului (datorată acumulării veziculelor de lipide în hepatocite);
- hiperamoniemia (datorită interferenţelor cu ciclul ureei);
- acidoza metabolică (secundară interferenţei producţiei de ATP).

Mortalitatea şi morbiditatea prin această afecţiune este mai mare în populaţiile sărace şi malnutrite. Intoxicaţiile severe sunt obişnuite în populaţia pediatrică.

X.5.1.2 Diagnostic clinic

Clinic intoxicaţia cu fructul Ackee produce epidemii în populaţia pediatrică, manifestate prin vărsături, convulsii, comă.

Pacientul sau anturajul poate furniza date anamnestice despre ingestia fructului necopt de Ackee sau a apei în care acesta a fost gătit. Pot fi bolnavi mai mulţi membri ai aceleiaşi familii.

Boala debutează în general la 2-3 ore după masă, dar simptomele se pot instala şi în câteva minute. Pacienţii acuză în general vărsături, sete intensă, stare de conştienţă alterată, hipotonie sau convulsii.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel X.7. Elemente clinice şi paraclinice în intoxicaţia hipoglicinică (după [27, 36]

Examen fizic	• greaţa şi vărsăturile apar la 75% din pacienţi; • transpiraţii şi paloare; • tahipnee şi tahicardie; • cefalee; • slăbiciune şi parestezii; • convulsii generalizate tonico-clonice (la 24% din pacienţi); • somnolenţă şi comă (la 25% din pacienţi); • exitus în 12 ore în cazurile severe.
Biologic	• determinarea glicemiei pentru evaluarea hipoglicemiei; • tablou biochimic pentru a evalua acidoza şi hipokaliemia (Na, K, Cl, CO_2, uree, creatinină); • amoniemia (hiperamoniemia este caracteristică); • transaminazele şi timpul de protrombină pentru evaluarea toxicităţii hepatice; • pH-ul arterial pentru evaluarea statusului acido-bazic; • nivelul lactatului seric (poate fi crescut); • examenul LCR (evidenţiază în general hipoglicorahie). • urina este acidă (datorită concentraţiilor crescute de acizi graşi cu lanţ scurt – izobutiric, n-butiric, izovaleric şi n-hexanoic); • explorări imagistice (CT axial cerebral pentru a exclude o altă cauză neurologică a convulsiilor şi comei); • alte teste: gazcromatografie a urinei care evidenţiază acizii carboxilici cu lanţ mediu, element distinctiv al acestei boli şi autopsia - care evidenţiază steatoză masivă hepatică (comparabilă cu cea din sindromul Reye).

X.5.1.3. Diagnostic diferenţial şi tratamentul în intoxicaţia hipoglicinică

Intoxicaţia hipoglicinică trebuie diferenţiată de:

- sindromul Reye la copii;
- intoxicaţii cu alte plante toxice;
- intoxicaţii cu ciuperci necomestibile (Amanita);
- intoxicaţii cu acetaminofen, fier, salicilaţi, valproat, care produc afectare hepatică severă şi hipoglicemie;
- ficatul gras de sarcină;
- consum cronic de acid valproic;
- consum cronic de analogi nucleozidici (AZT, etc.);
- ingestie de tetraciclină expirată;
- ingestie de hipoglicemiante orale (sulfonilureice de tipul metformin, fenformin, clorpropamid);
- ingestie de chinină;
- ingestie de Dizopiramidă;
- ingestie de Pentamidină;

Scanned with OKEN Scanner

- expunere la Streptozotocină sau Vacor (raticid);
- consum de ceai sau produse pe bază de plante (ex. ulei de „busuiocul cerbilor", ulei margosa, tătăneasă, chaparral, sclipeţ sau dumbăţ, „cruciuluţă" sau senecio, Jin Bu Huan şi Syo-Saika-To).

Tratamentul este suportiv cu glucoză, fluide şi reechilibrare electrolitică, alături de tratamentul de decontaminare prin mijloacele cunoscute pentru intoxicaţiile acute (lavaj gastric, cărbune activat 1g/kg) precum şi administrare de riboflavină şi carnitină (poate facilita transportul acizilor graşi în mitocondrie; doza 100 mg/kg la 6 ore). Prognosticul intoxicaţiei este bun dacă hipoglicemia este recunoscută la timp şi dacă nu se instalează insuficienţa hepatică şi acidoza.[36]

X.5.2. Alte plante cu efect hipoglicemiant

Seminţele de Cuminum nigrum, care conţin 8% flavonoide şi 0,01% alcaloizi au un pronunţat efect hipoglicemic, pus pe seama flavonoizilor. Aşa se explică acţiunea lor antidiabetică, ce a fost cunoscută mai demult. Mai mult, flavonoidele au efect de trigger pentru insulină şi/sau proprietăţi insulin-like.[3]

Extractul apos al cojii de Citrullus colocynthis posedă efecte hipoglicemice şi acestea pot fi atribuite prezenţei saponinei alături de prezenţa compuşilor de tip glicozidic.[1]

Numeroase preparate naturiste, pe bază de plante, afectează glicemia prin mecanisme variate, însă folosirea lor e frecvent limitată de efectele lor toxice sau de eficienţa limitată, comparativ cu terapia medicamentoasă. Astfel, s-au raportat cazuri de hipoglicemii induse de remedii aşa-zis naturiste, care de fapt erau impurificate cu medicamente tradiţionale pentru tratamentul diabetului, cum ar fi glibenclamidul. [15] De aceea, în prezenţa unui pacient hipoglicemic consultat la camera de gardă, trebuie avut în vedere, când se efectuează anamneza, şi posibilitatea unei astfel de etiologii a hipoglicemiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Abdel-Hassan I.A., Abdel-Barry J.A., Tariq Mohammeda S. – The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of Citrullus colocunthis fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits, J. Ethnopharmacol, 71(1-2):325-330, 2000.
2. Ademuyiwa O., Onitilo O., Dosumu O., Ayannuga O., Bakare A., Akinlatun W., Ogunyemi E.O. – Zinc in CCl_4 toxicity. Biomed Environ Sci; 15(3): 187-95, 2002.
3. Ahmad M., Akhtar M.S., Malik T., Gilani A.H. – Hypoglycaemic action of the flavonoid fraction of Cumingum nigrum seeds, Phytother Res, 14(2):103-6, 2000.
4. Bologa Cristina, Frasin M., Hurjui Valeria, Lionte Cătălina, Petriş O., Şorodoc L.- Urgenţe toxicologice în practica medicală, Ed. Cantes, 1998.
5. Bouzidi A., Mahdeb N., Allouche L., Houcher B. – Etude épidémiologique sur les plantes toxiques dans les régions de Setif et Bordj Bou Arreridj (est de l'Algérie – Afrique du Nord). Bulletin d'information toxicologique, Vol. 18, nr.2, pg. 5-10, 2002.
6. Brozen R., Hampers M. – Plant poisoning, Mushroom – Gyromitra Toxin, Emergency Medicine – Toxicology – Hypoglycemics, www.emedicine.com. 2001.

Scanned with OKEN Scanner

7. Bryngil J.M. – Clinical Toxicology Review – Amanita phalloides, Clin Tox Rev, Massachusetts Poison Control System, vol 21, no.4, 1999.
8. Buligescu L. - Bolile ficatului, căilor biliare şi pancreasului, vol.1,2, Edit. MEDICALĂ, 1981.
9. Buligescu L. – Tratat de hepato-gastroenterologie, vol.2, Ed. Medicală Amaltea, 1999.
10. Chang A.K. – Toxicity, Mushroom – Amatoxin, eMedicine Journal, Vol.3, Nr. 4, April 24, 2002.
11. De Carlo E., Milanesi A., Martini C., Maffei P., Tamagno G., Parnigotto P.P., Scandellari C., Sicolo N. – Effects of Amanita phalloides toxins on insulin release: in vivo and in vitro studies. Arch Toxicol; 77(8): 441-5, 2003.
12. Dimitriu C.Gh., Schachter A., Mogos G. – Intoxicatii acute. Fiziopatologie, clinica, tratament, Ed. Medicala, 1970, p.234-6.
13. Ellenhorn M.J. – Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 6th edition, 1997.
14. Frasin M., Lionte Cătălina, Teodorescu C. – Ciupercile - o problemă de sănătate, Spitalul Clinic de Urgenţe-Clinica Medicală, Inspectoratul Judeţean de Sănătate Publică Iaşi, 1998.
15. Goudie A.M., Kaye J.M. – Contaminated medication precipitating hypoglycaemia. MJA; 175:26-7, 2001.
16. Grigorescu M., Pascu O. – Tratat de gastroenterologie clinică, vol.2, Ed. Tehnică, 1997.
17. Grippon P., Opolon P. – Insuffisance hépatocellulaire aiguë, Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Foie-Pancréas, 1988.
18. Ho M. T., Saunders C. E. - Current Emergency Diagnosis & Treatment, 3rd Edition, Ed. Appleton & Lange, 1990.
19. Klein A.S., Hart J., Brems J.J., Goldstein L., Lewin K., Busuttil R.W. – Amanita poisoning: treatment and the role of liver transplantation. Am J Med;86:187-93, 1989.
20. Lee W. M. – Drug-induced hepatotoxicity, N Engl J Med. 333:1118-27, 1995.
21. Lee W.M., Ostapowicz G. – Acute Liver Failure, Best Practice of Medicine;/index.asp?page=bpm_brief&article_id=CPM02HP380, 2002.
22. Lee WM, Schiødt FV. – Fulminant hepatic failure, în Schiff's Textbook of Liver Diseases. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. (Eds.); New York: Lippincott-Raven; 1998.
23. Lewis J.H., Zimmerman H.J. – Drug-induced liver disease. Med Clin North Am; 73:775-92, 1989.
24. Lionte Cătălina – Hipoglicemia în intoxicaţii acute exogene cu răsunet hepatic, Teză de doctorat, U.M.F."Gr.T.Popa" Iaşi, 2002.
25. Lionte Cătălina, Teleman S., Bologa Cristina, Teodorescu L., Manoilescu Elisabeta, Petriş O. – Aspecte clinice, morfologice şi terapeutice în intoxicaţia acută cu Amanita Phalloides. Revista de Terapeutică Farmacologie şi Toxicologie Clinică, vol.VI, nr.3, pg. 9-16, 2002.
26. Meixner A. – Amatoxin-Nachweis in Pilzen. Zeitschrift fur Mykologie, 45: 137-139, 1979.
27. Mincu I., Ionescu-Târgovişte C. – Hipoglicemiile, Edit. Medicală, 1990.

Scanned with OKEN Scanner

28. Mogoş Ghe. – Intoxicaţiile acute. Diagnostic, tratament, Ed. Medicală, 1981.
29. Mogoş Ghe., Sitcai N. – Toxicologie clinică. Fiziopatologie, diagnostic, tratament, vol.1, Ed. Medicală,1988.
30. Mogoş Ghe., Sitcai N. – Toxicologie clinică. Intoxicaţii nemedicamentoase, vol.2, Ed. Medicală, 1990.
31. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. – Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology.97:439-445, 1989.
32. Orăşeanu D., Ulmeanu C., Păcurar Dana, Miclea L., Ciofu E. – Intoxicaţiile acute cu ciuperci. Aspecte clinico-terapeutice, Terapeutică şi toxicologie clinică, vol. I, nr. 2, 1997.
33. Saragea M., Pereţianu D.- Tratat de fiziopatologie, vol. III, Ed. Academiei Române, 1994.
34. Schuppan D., Jia J.-D., Brinkhaus B., Hahn E.G. – Herbal products for liver diseases: a therapeutic challenge for the new millenium. Hepatology; 30:1099-104, 1999.
35. Scully R.E., Mark E.J., McNeelly W.F., Shepard J.O., Ebeling S., Ellender S.M., Peters C.C. – Case 6-2001. Case Records of the Massachusetts General Hospital, N Engl J Med, vol.344, no.8, 591-99, 2001.
36. Sheperd S., Boyer E. – Plant poisoning, Emergency Medicine – Toxicology – Hypoglycemics, www.emedicine.com, 2001.
37. Sherlock S., Dooley J. – Diseases of the Liver and Biliary System, 9th Edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993.
38. Tintinalli J.E., Ruiz E., Krome R.L. - Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 4th Edition, The McGraw-Hill Companies, 1996.
39. Voicu V., Macovei R., Miclea L. – Ghid de toxicologie clinică, Ed. Medicală Amaltea, 1999.
40. Voicu V.A. – Toxicologie clinică, Ed. Albatros, 1997.
41. Whiting P.W., Clouston A., Kerlin P. – Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. MJA;177:432-5, 2002.
42. *** Bastien method. Bulletin of the British Mycological Society 17 (2): 110-111.

Scanned with OKEN Scanner

Lista abrevierilor

A.A. – Organizaţia "Alcoolicii Anonimi";
AA – aminoacizi;
ABM – N-(m-aminobenzoil)-L-metionină;
Ac – anticorpi;
AcAc – acetoacetat;
ACC – acetil-CoA carboxilază;
ACE – enzima de conversie a angiotensinei;
ACTH – hormon adenocorticotrop;
ADH – alcool dehidrogenază;
ADN (DNA) – acid dezoxiribonucleic;
ADP – adenozin difosfat;
ADR – adrenalină;
AG - acizi graşi;
AGL – acizi graşi liberi;
AIDS (SIDA) – sindrom de imunodeficienţă dobândită;
ALAT (ALT, SGPT, TGP) – alanin aminotransferază;
ALDH – aldehid dehidrogenaza;
AMPc – adenozin monofosfat ciclic;
AMPK – protein-kinaza activată de AMP;
ANA – anticorpi antinucleari;
anti-LM – anticorpi anti-microzomi hepatici;
AO – aldehid oxidază;
apoE – apolipoproteină E;
aPTT – timp parţial de tromboplastină activată;
ARC – nucleul arcuat hipotalamic;
ARN – acid ribonucleic;
As – arsen;
ASAT (AST, SGOT, TGO) – aspartat aminotransferază;
ASI – activitate simpatomimetică intrinsecă;
ATI – anestezie-terapie intensivă;
ATP – adenozin trifosfat;
AV – atrio-ventricular;
AVC – accident vascular cerebral;
AZT – azidotimidină (analog sintetic al timidinei);
BOHB – beta-hidroxibutirat;
CAA – cetoacidoză alcoolică;
cAMP - adenozin monofosfat ciclic;
CAT – catalază;
CCl_4 – tetraclorură de carbon;
CID – coagulare intravasculară diseminată;
CMA – cardiomiopatie alcoolică;
CMH – complex major de histocompatibilitate;
CO – oxid de carbon;
CO_2 – bioxid de carbon;
CPK – creatinfosfokinază;
CT – computer-tomografie;
CYP – citocrom P450;
DC – debit cardiac;
DCI – denumire comună internaţională;
DFO – Deferoxamină;
DL_0 – doza letală pentru 0% din animale;
DL_{100} – doza letală pentru 100% din animale;
DL_{50} – doza letală pentru 50% din animale;
DNOS - dependentă de nivelul oxigenului sanguin;
DZ – diabet zaharat;
ECA – enzima de conversie a angiotensinei;
ECG – electrocardiogramă;
EEG – electroencefalogramă;
EPA – edem pulmonar acut;
FAD – flavin adenin dinucleotid;
FC – frecvenţă cardiacă;
FE – fracţie de ejecţie;
fMRI - rezonanţă magnetică funcţională;
FO – examen al fundului de ochi;
G – glucoză;
G-1-P – glucozo-1-fosfat;
G-6-P – glucozo-6-fosfat;
G-6-P-DH – glucozo-6-fosfat dehidrogenază;
GABA – acid gama-aminobutiric;

Scanned with OKEN Scanner

GCS – scorul Glasgow pentru come;
GGT – gama glutamil transpeptidaza;
GLU – glucagon;
GLUT – transportori de glucoză;
GnRH – hormon gonadotrop hipofizar;
GPX – glutation-peroxidază;
G-SH – glutation redus;
GSH – glutation;
GST – glutation-S-transferază;
GTP – guanozin-trifosfat;
H_2O_2 – apă oxigenată;
HCH – hexaclorciclohexan;
HE – coloraţie hematoxilină-eozină;
Hg – mercur;
HIC – hipertensiune intracraniană;
HIN – hidrazida acidului izonicotinic;
hipoTA – hipotensiune arterială;
HPLC (high pressure liquid cromatography) – cromatografia lichidă la presiune înaltă;
HTA – hipertensiune arterială;
i.v. – intravenos;
IECA – inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei;
IGF – factori de creştere "insulin-like";
IGT (impaired glucose tolerance) – toleranţă alterată la glucoză;
IHA – insuficienţă hepatică acută;
IL-8 – interleukina-8;
IMA – infarct miocardic acut;
IMAO – inhibitori de monoamin oxidază;
INR (international normalized report) – raport de normalizare internaţional al timpului Quick;
INS – insulină;
IOT – intubaţie orotraheală;
IP – indice de protrombină;
KCl – clorură de potasiu;
LCR – lichid cefalorahidian;
LDH – lactic-dehidrogenază;
LDL (low density lipoproteins) – lipoproteine cu densitate joasă;
LH – hormon luteinizant;
LKM (liver-kidney microsomes) – microzomi hepatici şi renali;
MAO – monoamin oxidază;
mARN – acid ribonucleic mesager;
MDA – malondialdehidă;
MDEA – 3,4-metilendioxi-etilamfetamină;
MDMA – 3,4-metilendioxi-metamfetamină ("ecstasy");
MEOS – sistemul microzomial de oxidare a etanolului;
MPT (mitochondrial permeability translation) – translaţia permeabilităţii mitocondriale;
MTR – metaboliţi toxici reactivi;
N – normal(ă);
NAC – N-acetilcisteină;
NAD – nicotin-adenin dinucleotid;
NADH – nicotin-adenin dinucleotid redus;
NADP – nicotin-adenin dinucleotid fosfat;
NADPH – nicotin-adenin dinucleotid fosfat redus;
NADR – noradrenalina;
$NaHCO_3$ – bicarbonat de sodiu;
NAPQI – N-acetil-p-benzoquinonimină;
NBM – N-(m-nitrobenzoil)-L-metionină;
NCS – nuclei suprachiasmatici;
NH_3 – amoniac;
NO – oxid de azot;
NPH – Neutral Protamine Hagedorn;
O.M.S. – Organizaţia Mondială a Sănătăţii;
P – fosfor;
p.i.v. – perfuzie intravenoasă;
PAS – acid para-aminosalicilic;
pCO2 – presiunea parţială a bioxidului de carbon;
PEP – fosfoenolpiruvat;
PG E1 – prostaglandina E1;
PG E2 – prostaglandina E2;
Pi – fosfat anorganic;
PMA – parametoxiamfetamină;
pO2 – presiunea parţială a oxigenului;

Scanned with OKEN Scanner

PPAR (peroxizome proliferator activated receptor) – receptor activator a proliferării peroxizomilor;
QTc – interval QT corectat;
RA – rezerva alcalină;
RFM – reflex fotomotor;
RL – radicali liberi;
RLO - radicali liberi de oxigen;
RMN – rezonanţă magnetică nucleară;
ROT – reflexe osteotendinoase;
SAMe – S-adenozil-L-metionină;
SH – grupare sulfhidril;
SHNA – steatoză hepatică non-alcoolică;
SN – sistem nervos;
SNC – sistem nervos central;
SOD – superoxid dismutază;
sp. – specii;
SREBP-1 – factor cheie de transcripţie lipogenică la nivel hepatic;
STG – scăderea toleranţei la glucoză;
STGO – scăderea toleranţei la glucoză orală;
STH – hormon somatotrop;
T ½ – timp de înjumătăţire;
TA – tensiune arterială;
TAD – tensiune arterială diastolică;
TAG – toleranţă alterată la glucoză;
tARN – acid ribonucleic de transfer;
TAS – tensiune arterială sistolică;
TBC – tuberculoză;
TCA – acid tricarboxilic;
TCC – traumatism cranio-cerebral;
TD – tastare cu vârful degetelor;
THAM – trometamol (soluţie perfuzabilă cu structură de aminoalcool şi capacitate alcalinizantă intensă);
TNF-α – factorul de necroză tumorală alfa;
TP – timp de protrombină (Quick);
TRO - timpul de reacţie la 4 opţiuni
TRS – timpul de reacţie simplă;
TSH – hormon tireotrop hipofizar;
TTGO – test de toleranţă orală la glucoză;
TZD – tiazolidindione;
UDP – uridin-difosfat;
UDPG – uridin-difosfat-glucoză;
UPU – Unitatea de Primire Urgenţe;
UTP – uridin-trifosfat;
VDCC – canale de calciu voltaj-dependente;
VEM – volum eritrocitar mediu;
VLDL (very low density lipoproteins) – lipoproteine cu densitate foarte joasă.

Scanned with OKEN Scanner

"Hipoglicemiile sunt de definit, în primul rând, ca urgenţe clinice oricând putând evolua rapid grav şi putând duce la exitus înainte ca măsurile terapeutice să-şi facă efectul.

Volumul este cuprinzător, doct şi relevant prin experienţa autoarei în practica medicală profilată pe urgenţe şi prin existenţa unor astfel de urgenţe cu o mai mare frecvenţă (şi gravitate) faţă de altădată.

Diagnosticul hipoglicemiilor este de interes practic decisiv pentru atitudinea terapeutică în consecinţă. Expunerea datelor ce privesc hipoglicemia în diverse intoxicaţii acute exogene constituie un veritabil tratat despre agenţii hipoglicemianţi cu mai mare frecvenţă în practica medicală, la pacienţii asistaţi în urgenţă, punând probleme cu o "specificitate" ce justifică pe deplin [...] particularitatea şi importanţa subiectului propus de cartea de faţă.

Acest "mic tratat de urgenţe" are prioritate în literatura medicală, ca mod de abordare şi ca realizare ştiinţifică."

Prof. Dr. Jan Hurjui

Scanned with OKEN Scanner